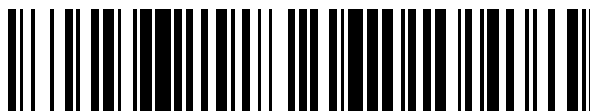


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 319**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/10** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61K 31/4525** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 33/06** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/541** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2008 E 08845311 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2203457**

54 Título: **Compuestos contra la malaria con base diespiro-1,2,4-trioxolano**

30 Prioridad:

**31.10.2007 US 930606**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.06.2014**

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE  
(100.0%)**

**20, route de Pré-Bois, ICC  
1215 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**VENNERSTROM, JONATHAN L.;**

**DONG, YUXIANG;**

**CHARMAN, SUSAN A.;**

**WITTLIN, SERGIO;**

**CHOLLET, JACQUES;**

**CREEK, DARREN J.;**

**WANG, XIAOFANG;**

**SRIRAGHAVAN, KAMARAJ;**

**ZHOU, LIN;**

**MATILE, HUGUES y**

**CHARMAN, WILLIAM N.**

74 Agente/Representante:

**RODRÍGUEZ ÁLVAREZ, Francisco José**

ES 2 466 319 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos contra la malaria con base diespiro-1,2,4- trioxolano

**5 ÁMBITO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a las composiciones y métodos para el tratamiento de la malaria. Específicamente, esta invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que incluyen diespiro trioxolanos y los métodos para su uso y fabricación.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La malaria es una enfermedad infecciosa aguda y a menudo crónica resultante de la presencia de parásitos protozoarios dentro de los glóbulos rojos de la sangre. Es causada por parásitos unicelulares del género *Plasmodium*, la malaria y se transmite de persona a persona por la picadura de los mosquitos hembras.

15

Aunque estuvo extendida durante algún tiempo en América del Norte y otras regiones templadas del mundo, en la actualidad la malaria aparece fundamentalmente en países tropicales y subtropicales. Cada año, entre 400 millones y 600 millones de personas contraen la enfermedad y 1,5 millones a 2,7 millones mueren de la enfermedad.

20

Cuatro especies de parásitos protozoarios *Plasmodium* son generalmente responsables de la malaria, incluyendo *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale*. De los cuatro, *Plasmodium falciparum* es el más peligroso, representando la mitad de todos los casos clínicos de malaria y el 90% de las muertes por la enfermedad.

25

La transmisión de la malaria comienza cuando un mosquito hembra pica a un ser humano ya infectado con el parásito de la malaria. Cuando el mosquito infectado pica a otro ser humano, esporozoitos en la saliva del mosquito se transfieren a la sangre, que luego viaja al hígado. En el hígado, los esporozoitos se dividen rápidamente, luego entran en el torrente sanguíneo donde ellos invaden los glóbulos rojos. Dentro de estas células sanguíneas, los merozoitos se multiplican rápidamente hasta que causan la rotura de los glóbulos rojos, liberando en el torrente sanguíneo una nueva generación de merozoitos que infectan entonces otras células de glóbulos rojos.

30

Los síntomas asociados con la malaria están generalmente asociados con el estallido de los glóbulos rojos. La destrucción de los glóbulos rojos de la sangre derrama residuos, toxinas y otros desechos en la sangre. Esto a su vez provoca una fiebre intensa que puede dejar al individuo infectado exhausto y postrado en cama. Otros síntomas adicionales severos asociados con infecciones repetidas y/o infección por *Plasmodium falciparum* incluyen anemia, importantes dolores de cabeza, convulsiones, delirio y, en algunos casos, la muerte.

35

El tratamiento de la malaria ha sido especialmente difícil debido a la capacidad de los parásitos de la malaria para desarrollar resistencia a los medicamentos. La quinina, un compuesto contra la malaria que se extrae de la corteza del sudamericano árbol cinchona, es uno de los más antiguos y más eficaces productos farmacéuticos en existencia. La desventaja de la quinina es que es de corta acción y falla para prevenir las recurrencias de la enfermedad. Además, la quinina se asocia con efectos secundarios que van desde mareos hasta sordera.

40

La cloroquina es un químico sintético similar a la quinina. Se convirtió en el medicamento elegido para la malaria cuando fue desarrollado en la década de 1940 debido a su eficacia, facilidad de fabricación y falta general de efectos secundarios. Sin embargo, en las últimas décadas, los parásitos de la malaria en muchas zonas del mundo se han vuelto resistentes a la cloroquina.

45

La mefloquina es otro sintético análogo de la quinina que ha sido utilizado en el tratamiento de la malaria. Sin embargo, los parásitos de la malaria también han desarrollado resistencia a la mefloquina. La mefloquina también se asocia con efectos secundarios indeseables en el sistema nervioso central en algunos pacientes, incluyendo las alucinaciones y pesadillas vívidas.

50

Los fármacos antifolatos son eficaces contra los parásitos de la malaria mediante la inhibición de su reproducción. Aunque los parásitos también han desarrollado una resistencia a los medicamentos antifolatos, estos medicamentos pueden utilizarse todavía con eficacia en combinación con otros tipos de medicamentos contra la malaria. Sin embargo, la utilización de terapias de combinación en el tratamiento de la malaria tiene los inconvenientes de ser inadecuadas y caras.

55

Los desarrollos más recientes en el tratamiento de la malaria han incluido la utilización del grupo funcional peróxido, como se ejemplifica mediante el fármaco artemisinina, que contiene un único farmacóforo 1,2,4-trioxano heterocíclico. La acción contra la malaria de la artemisinina se piensa que es debida probablemente a su reacción con el hierro en moléculas heme libres en el parásito de la malaria con la generación de radicales libres que llevan a la destrucción celular.

60

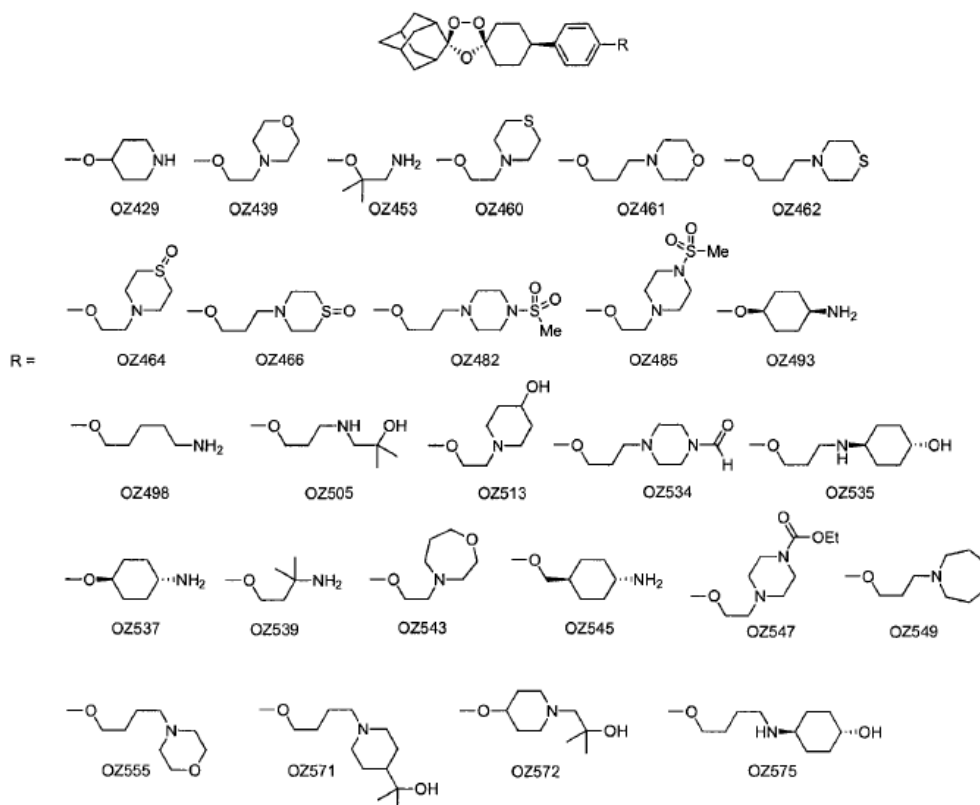
65

El descubrimiento de la artemisinina (qinghaosu), una lactona sesquiterpénica endoperóxido de producción natural (Meshnick et al., 1996; Vroman et al., 1999; Dhingra et al., 2000) inició un esfuerzo sustancial para dilucidar su mecanismo molecular de acción (Jefford, 1997; Cumming et al., 1997) e identificar nuevos peróxidos contra la malaria (Dong y Vennerstrom, 2001). Han sido preparados muchos 1,2,4-trioxanos sintéticos, 1,2,4,5-tetraoxanos y otros endoperóxidos.

Aunque los derivados de la artemisinina semisintéticos clínicamente útiles son fármacos contra la malaria de acción rápida y potente, tienen varias desventajas incluyendo recrudescencia, neurotoxicidad, (Wesche et al., 1994) e inestabilidad metabólica (White, 1994). Un buen número de estos compuestos es muy activo *in vitro*, pero la mayoría sufren de baja actividad oral. (White, 1994; van Agtmael et al., 1999). Aunque, desde entonces, han sido preparados muchos 1,2,4-trioxanos sintéticos contra la malaria (Cumming et al., 1996; Jefford, 1997), existe una necesidad en la Técnica de identificar nuevos agentes peróxidos contra la malaria, especialmente aquellos que se sintetizan fácilmente, están desprovistos de neurotoxicidad y que poseen propiedades farmacocinéticas mejoradas, por ejemplo, estabilidad mejorada, la absorción oral, etc.

### RESUMEN DE LA INVENCION

La invención describe un método y una composición para el tratamiento de la malaria con diespiro 1,2,4-trioxolanos, sus profármacos y análogos. Con unas pocas excepciones, los trioxolanos preferentes de esta invención contienen un *cis*-8'-fenil sustituyente en el anillo de ciclohexilo. Los compuestos de la invención son los siguientes:



La invención incluye los análogos, aquirales, diastereoisómeros aquirales, mezclas racémicas, así como formas enantioméricas de los compuestos.

Los trioxolanos de esta invención poseen excelente potencia y eficacia contra los parásitos *Plasmodium*. Además, en contraste con los trioxolanos previamente sintetizados, los compuestos de esta invención demuestran actividad profiláctica contra la malaria y, en muchos casos, ofrecen la eficacia de una dosis única. Además, varios de los trioxolanos son adecuados para la administración oral. Además, en comparación con derivados semisintéticos de la artemisinina, los compuestos de esta invención son estructuralmente simples, fáciles y baratos de sintetizar y pueden ser utilizados con eficacia solos o en conjunto con otros productos contra la malaria.

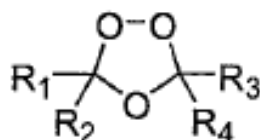
### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERENTE

La presente invención se refiere al desarrollo de espiro y diespiro 1,2,4-trioxolanos para su utilización en la profilaxis y el tratamiento de la malaria. La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado que los trioxolanos

5 tienen sustituyentes particulares en un lado del heterociclo trioxolano proporcionando estabilidad metabólica y química al anillo trioxolano, proporcionando de esta manera mejor actividad *in vivo*, especialmente con respecto a la administración oral. A diferencia de los trioxolanos antes conocidos, los compuestos de esta invención proporcionan inesperadamente buenas propiedades profilácticas contra la malaria, así como que una dosis única cura contra la enfermedad en muchos casos.

10 Tal como se utiliza en este documento el término "cantidad de profilaxis eficaz" se refiere a una concentración de compuesto de esta invención que es eficaz en la inhibición, disminuye la probabilidad de o que, previene la infección y enfermedades subsecuentes por parásitos de la malaria. Asimismo, el término "cantidad de tratamiento eficaz" se refiere a una concentración de compuesto que es eficaz el tratamiento de la malaria en términos de prevenir un aumento en la concentración de parásitos de la malaria, disminuyendo la concentración de los parásitos de la malaria y/o "curando" una infección de malaria, es decir, en modelos de ratón estándar de malaria, esto equivaldría a una supervivencia para 30 días de post-infección.

15 En solicitudes anteriores, los inventores presentes divulgaron algunos nuevos trioxolanos tetra sustituidos que tienen la siguiente fórmula estructural:



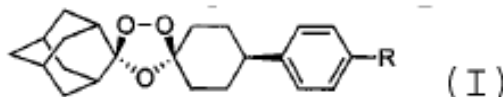
20 En donde R1, R2, R3 y R4 representan combinaciones de sistemas de anillo, sistemas acíclicos y grupos funcionales que proporcionan suficiente obstáculo estérico alrededor del anillo trioxolano con el fin de proporcionar la estabilidad química y metabólica del anillo. \*

25 Los compuestos trioxolano de la presente invención son sorprendentemente estables frente al hierro y se ha encontrado que proporcionan una inesperada buena actividad contra la malaria. Los compuestos de esta estructura son activos por vía oral, y ciertos compuestos representativos han sido encontrados como curativos de la malaria con una sola dosis. Además, los compuestos preferentes de esta invención tienen un perfil de seguridad mejorado en comparación con compuestos de trioxolano previamente divulgados.

30 En una realización de la invención, los compuestos tienen la siguiente estructura general, con los grupos R listados debajo de la estructura principal. "OZ" (que significa "ozonida") es una designación interna de estos compuestos que puede utilizarse durante el resto de la aplicación para mayor comodidad.

35 Los documentos US 6.486.199, U.S. 2004/039008, J. Org. Chem., 2004, 69, 6470-3, US 2004/186168, US 2005/256185, Bioorg. Med. Chem., 2006, 14, 6368-82, Antimicrob. Agents Chemoth., 2007, 51 (4), 1440-5, J. Pharm. Sci., 2007, 96 (11), 2945-56 y US 2008/125411 divulgan compuestos cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'(sustituido)-fenil] -1', 2', 4'-trioxaespiro [4.5] decano y/o cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[4'(sustituida)-fenil]-metil] -1', 2', 4'-trioxaespiro [4.5] decano útiles para la profilaxis y el tratamiento de la malaria y la esquistosomiasis que difieren de los presentemente reivindicados a través de la sustitución de 4' de la molécula de fenil.

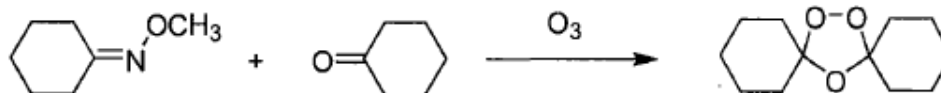
40 Según una realización, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos seleccionados del grupo que consiste en compuestos de fórmula (I):



45 Donde R es seleccionada de:

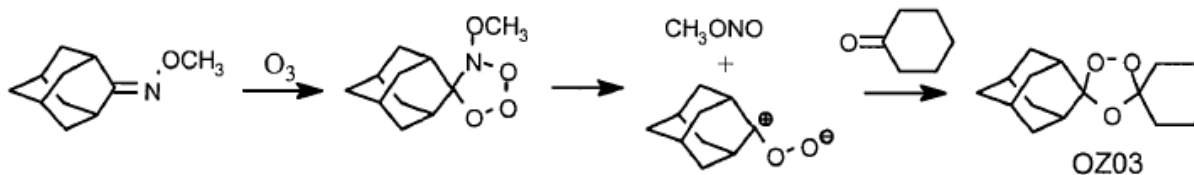


[0026] Son características notables de estos trioxolanos 1,2,4 espiro y diespiro en comparación con los semisintéticos derivados de artemisinina su simplicidad estructural y facilidad de síntesis. Por ejemplo, los diespiro trioxolanos pueden ser fácilmente sintetizados mediante la coozonólisis de las O-metil oximas de cicloalcanones en presencia de los derivados cicloalcanones necesarios de acuerdo con el método de Griesbaum et al (1997a, 1997b) como se ilustra abajo para el diespiro ciclohexiltrioxolano simétrico:



Si los rendimientos son bajos en esta reacción de coozonólisis, los rendimientos pueden mejorarse dramáticamente cuando la O-metiloxima y la cetonas son "están invertidas". Este novedoso procedimiento proporciona un método conveniente únicamente para sintetizar espiro y diespiro trioxolanos. Las ventajas de la ruta del éter oxima sobre el enfoque de alqueno incluyen síntesis convenientes de materiales de partida (éteres oxima vs alquenos tetrasustituídos), mayor rendimiento y selectividad de la formación de los trioxolanos deseados mediante la selección acertada de sustratos de reacción emparejados. Los trioxolanos pueden ser purificados mediante cristalización o cromatografía de columna flash. Sus estructuras y pureza pueden ser confirmadas por análisis HPLC, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN, IR, punto de fusión y análisis elemental.

La formación de un trioxolano desde un éter oxima y una cetona se presume que es un proceso de tres pasos. La secuencia comienza por la adición electrofílica del ozono al enlace doble oxima para formar una ozonida primaria. En segundo lugar, los muy inestables fragmentos primarios aductos a un óxido de carbonilo reactivo son impulsados en parte por la expulsión concomitante de nitrito de metilo relativamente estable. En tercer lugar, el óxido de carbonilo se somete a cicloadición [3 + 2] con una cetona para dar la ozonida secundaria ó 1,2,4-trioxolano. Queda por



determinar si se trata de un paso a paso o un proceso de recombinación concertada.

La mayor parte de los nuevos trioxolanos diespiro contienen un espiro adamantano y pueden ser sintetizada por la coozonólisis de adamantanona O-metiloxima en presencia de un derivado requerido de la cicloalcanona. Los solventes de reacción preferidos para las reacciones de coozonólisis son hidrocarburos solventes tales como pentano o ciclohexano; otros solventes polares tienden a disminuir el rendimiento de la reacción. Cuando las cetonas no son fácilmente solubles en pentano o ciclohexano, puede utilizarse un solvente mezclado (cloruro de metileno/pentano) o solo el cloruro de metileno. Varios factores regulan la relación éter oxima a cetona. En algunas reacciones, con el fin de evitar la formación de diperoxido (1,2,4,5-tetraoxano), para impedir la formación de diozonida de dicetonas y para promover la reacción con cetonas pentano soluble disponibles, es utilizado exceso de cetona (2: 1). Más comúnmente en la etapa de síntesis de descubrimiento y especialmente en los casos donde las cetonas no son fácilmente solubles en pentano, caro o difícil de eliminar en el progreso de la reacción, puede usarse una proporción de 1:1 de la cetona a éter oxima. En síntesis a gran escala de trioxolano, puede utilizarse un 1,5-doble exceso de éter oxima para lograr mayores conversiones de cetonas en el producto deseado de trioxolanos sin causar problemas de purificación.

Según una realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diespiro 1,2,4-trioxolano y sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Según una realización, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención para su uso como un medicamento.

Según otra realización, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención para reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria.

Las composiciones de diespiro trioxolano de la invención presente pueden utilizarse generalmente para la profilaxis y el tratamiento de la malaria. Las composiciones de trioxolano de la presente invención se administran junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier portador farmacéuticamente aceptable

generalmente para este fin, siempre que el portador no interfiera significativamente con la estabilidad o la biodisponibilidad de los compuestos trioxolano de esta invención.

5 Los trioxolanos de esta invención pueden ser administrado en cualquier forma efectivamente farmacéuticamente aceptable en animales de sangre caliente, incluyendo humanos y otros animales sujetos, por ejemplo, en forma de tópicos, lavado, oral, supositorios, parenteral o dosificación infusible, como un aerosol tópico, bucal, sublingual o nasal o de cualquier otra manera efectiva para dispensar los agentes. La vía de administración será diseñada preferentemente para optimizar la dispensación y/o la localización de los agentes a las células objetivo.

10 [Además de los compuestos activos, es decir, los trioxolanos, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener excipientes adecuados y auxiliares que facilitan la transformación de los compuestos activos en preparaciones que puedan utilizarse farmacéuticamente. Las formas de dosificación oral abarcan las tabletas, cápsulas y gránulos. Las preparaciones que pueden ser administradas por vía rectal incluyen supositorios. Otras formas de dosificación, incluyen soluciones adecuadas para la administración parenteral u oral y composiciones que pueden ser administradas bucal o sublingualmente.

15 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención son fabricadas de una manera que en sí misma es bien conocida en la Técnica. Por ejemplo las preparaciones farmacéuticas pueden realizarse mediante mezcla convencional, granulación, producción de grageas, disolución, procesos de liofilizado. Los procesos que se utilizarán dependerán en última instancia de las propiedades físicas del ingrediente activo utilizado.

20 Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, por ejemplo, lactosa o manitol sacarosa o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, el fosfato tricálcico o fosfato hidrogenado de calcio, así como ligantes tales como almidón, pasta, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, 25 almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, tales como los almidones antes mencionados así como almidón carboximetil, polivinilpirrolidona reticulado, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como el alginato de sodio. Son auxiliares los agentes de regulación de flujo y los lubricantes, por ejemplo, tal como sílice, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, tal como el estearato de magnesio, 30 estearato de calcio o polietilenglicol. Pueden proporcionarse formas de dosificación oral con recubrimientos adecuados que, si se desea, pueden ser resistentes a los jugos gástricos.

35 Para este propósito puede emplearse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente puede contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones laqueantes y solventes orgánicos adecuado o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, pueden ser añadidas a los recubrimientos de la tableta preparaciones de soluciones de celulosa adecuadas tales como el ftalato acetilcelulosa o ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, colorantes y pigmentos, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuestos.

40 Otras preparaciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas por vía oral incluyen cápsulas (push-fit) de dos piezas que se acoplan, duras, de gelatina, así como, cápsulas suaves selladas hechas de gelatina y plastificante como glicerol o sorbitol. Las cápsulas (push-fit) de dos piezas que se acoplan pueden contener compuestos activos en forma de gránulos que se pueden mezclar con rellenos como lactosa, ligantes como los almidones o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos 45 están preferentemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, como los aceites grasos, parafina líquida o glicoles de polietileno líquidos. Además pueden añadirse estabilizadores. Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de los compuestos activos con la base del supositorio. Las bases adecuadas de supositorio son, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafinados, glicoles de polietileno o alcanoles más altos. Además, 50 también es posible utilizar cápsulas de gelatina rectal que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los materiales posibles para la base incluyen por ejemplo triglicéridos líquidos, glicoles de polietileno o hidrocarburos parafinados.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de compuestos activos en forma soluble en agua o dispersable en agua. Adicionalmente, pueden ser administradas las suspensiones de los compuestos activos como apropiadas suspensiones de inyección aceitosas. Los vehículos o solventes lipofílicos convenientes incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o 60 dextrano. Tales composiciones también pueden incluir adyuvantes tales como agentes para preservar, humedecer, emulsionar y dispensar. También ellos pueden ser esterilizados, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones. También pueden ser fabricados en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o suspendidas en agua estéril, salina, u otro medio inyectable antes de la administración.

65

Adicionalmente a la administración con portadores convencionales, pueden ser administrados ingredientes activos mediante una variedad de técnicas especializadas de entrega de fármacos que son conocidas por los especialistas de la Técnica, tales como bombas de infusión portátil.

5 Las composiciones de trioxolano de la presente invención se administran junto con un portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para prevenir la infección de la malaria y/o para tratar una infección activa. Los compuestos de trioxolano de esta invención tienen una toxicidad extremadamente baja y un grado bajo de efectos secundarios incluso a dosis altas. La gama de dosificación de las composiciones de trioxolano variará dependiendo de una serie de factores, tales como si se utiliza para la profilaxis o tratamiento de una infección activa, vía de administración, programa de dosificación, etc. En general, la dosis terapéutica de trioxolano puede oscilar entre 10 alrededor de 0,1-1000 mg/kg/día, siendo preferido alrededor de 1-100 mg/kg/día. Las dosis anteriores pueden ser administradas como una dosis única o pueden ser divididas en varias dosis para su administración. Para la dosis única, un posible rango de dosificación es de aproximadamente 0,5-5,0 mg/kg. Sin embargo, esta gama de dosificación puede extenderse a mucho más elevada.

15 Las composiciones de trioxolano pueden ser administradas desde una vez a varias veces al día. Para la prevención de la malaria, un típico programa de dosificación, por ejemplo (salvo para la curación de dosis única), 2,0-1000 mg/kg semanalmente comenzando 1-2 semanas antes de la exposición al riesgo de contraer la malaria tomada hasta 1-2 semanas después de la exposición.

20 Los trioxolanos espiro y diespiro de esta invención pueden ser administrados como cualquier forma de sal farmacéuticamente eficaz. Estas sales son bien conocidas en la Técnica e incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno, bisulfato, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidruro, bromhidruro, 25 hidrioduro, 2-hidroxietansulfonato (isotionato), lactato, maleato, sulfonato de metano, nicotinato, sulfonato 2-naftaleno, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, sulfonato p-tolueno y sales de undecanoato. Las sales preferidas son aquellas que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de trioxolano. Esto dependerá de un número de factores, incluyendo la estructura química del trioxolano, el portador al cual el mismo se incorpora, la vía de 30 administración, etc.

Como una regla general, es preferible administrar los compuestos de la presente invención, así como otros fármacos contra la malaria, como parte de una terapia de combinación con el fin de prevenir la resistencia. Los beneficios de tal terapia de combinación en el tratamiento de la malaria son bien conocidos en la Técnica. La terapia de 35 combinación con fármacos contra la malaria es el uso simultáneo de dos o fármacos esquizotónicas de la sangre con modos independientes de acción y diferentes objetivos bioquímicos en el parásito. El concepto de terapia de combinación se basa en el potencial sinérgico o aditivo de dos o más fármacos, para mejorar la eficacia terapéutica y también retrasar el desarrollo de resistencia a los componentes individuales de la combinación. Los ejemplos de combinaciones de medicamentos actuales contra la malaria incluyen las combinaciones de artemisinina con 40 cloroquina y mefloquina y combinaciones basadas en quinina con tetraciclina y clindamicina. Los trioxolanos de la presente invención se espera que sean administrados en combinación con varios otros fármacos contra la malaria incluyendo pero no limitando a, arteméter, cloroquina, mefloquina, piperquina y pironaridina.

45 En particular, según una realización adicional, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado como una dosis única.

50 En otra realización particular, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado antes o después de la exposición al riesgo de contraer la malaria.

55 En otra realización particular, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado en una dosis que oscilan de entre 0,5-5,0 mg/kg.

En otra realización particular, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado más de una vez en una dosis que van desde alrededor de 0,1-1000 mg/kg/día.

60 En otra realización particular, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado más de una vez en una dosis que van desde alrededor de 1-100 mg/kg/día.

65 En otra realización particular, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención con el fin de reducir la incidencia de o el tratamiento de la malaria en donde el trioxolano es para ser administrado con otro fármaco contra la malaria como parte de una terapia de combinación.



Los espiro y diespiro trioxolanos de esta invención se han encontrado como eficaces en el tratamiento de la esquistosomiasis. La esquistosomiasis ocupa el segundo lugar detrás de la malaria en términos de importancia socioeconómica y de salud pública en las zonas tropicales y subtropicales. La enfermedad es endémica en 74 países, infectando a más de 200 millones personas en zonas rurales agrícolas y en zonas periurbanas. Se estima que 500-600 millones de personas en todo el mundo están en riesgo de la enfermedad.

Las formas principales de la esquistosomiasis humana son causadas por cinco especies de gusanos planos transmitidos a través del agua, o trematodos de la sangre, llamados esquistosomas. Una de estas especies es *Schistosoma mansoni*, que se ha notificado en 53 países en África, el Mediterráneo Oriental, el Caribe y América del Sur. Los parásitos entran al cuerpo a través de contacto con aguas superficiales infectadas, principalmente entre las personas dedicadas a la agricultura y la pesca. Los parásitos infectan normalmente el huésped durante la cercaria, o estadio larval. Una vez dentro del huésped, la cercaria se desarrolla como adultos o esquistosomas.

Los tratamientos actuales para la esquistosomiasis se han centrado principalmente en la profilaxis, es decir, en prevención de infección del huésped por la cercaria. En la actualidad, praziquantel es el medicamento más utilizado para el tratamiento de la esquistosomiasis. Mientras que el arteméter ha demostrado actividad en la profilaxis de la esquistosomiasis, no ha mostrado ninguna actividad contra adultos *S. mansoni*.

Ahora se ha descubierto inesperadamente que los espiro y diespiro trioxolanos de esta invención son activos tanto contra ambos la cercaria como contra los adultos *S. mansoni*, *S. japonicum* cuando se administra en las dosis y forma descritos anteriormente con respecto al tratamiento de parásitos de la malaria. También se cree que los trioxolanos de esta invención serán activos contra *S. haematobium*. Los niveles preferidos de dosificación de los diespiro trioxolanos de esta invención es de alrededor de unos 100-200 mg/kg/día por vía oral.

Según otra realización, se proporcionan diespiro 1,2,4-trioxolanos según la invención para reducir la incidencia de o el tratamiento de la esquistosomiasis.

En otra realización particular, se selecciona el diespiro 1,2,4-trioxolano según la invención de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil], 1', 2', 4'trioxaespiro [4.5] decano, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil) etoxi]fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano mesilato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano tosilato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4'trioxaespiro maleato de hidrógeno decano [4.5] cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil) etoxi]fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano clorhidrato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4'trioxaespiro[4.5] decano isetonato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4'trioxaespiro[4.5] decano fumarato de hidrógeno, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4'trioxaespiro[4.5] decano dihidrógeno fosfato y cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1', 2', 4'trioxaespiro [4.5] decano hidrogeno tartrato.

En otra realización particular, se selecciona el diespiro 1,2,4-trioxolano según la invención de cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-amino ciclohexiloxi)fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano; cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano mesilato, cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-amino ciclohexil oxo)fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano clorhidrato y cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano maleato de hidrógeno.

Según otra realización, se proporciona un método de fabricación de una composición para la profilaxis y el tratamiento de la malaria que comprende: mezclar una profilaxis de la malaria o una cantidad eficaz de tratamiento de un diespiro 1,2,4-trioxolano, sus profármacos y sus propios isómeros ópticos, con un portador farmacéuticamente aceptable, siendo dicho trioxolano seleccionado del grupo que consiste de: compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de las mismas.

Otros fármacos además de trioxolanos que son compatibles con los ingredientes portadores también pueden incorporados en el portador. Tales fármacos pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos de habilidad normal en la Técnica y pueden incluir, por ejemplo, antibióticos, otros agentes contra la malaria, agentes antiinflamatorios, etc.

Se entiende que la presente invención contempla la utilización de no sólo los propios componentes de trioxolano indicados anteriormente en sí mismos, sino también sus profármacos que metabolizan el compuesto y las formas análogas y sales biológicamente activas de los mismos, así como los isómeros ópticos que proporcionan los mismos resultados farmacéuticos.

Los ejemplos siguientes se ofrecen con la finalidad de ilustrar pero no de limitar la invención. Por lo tanto, se presentan con el entendimiento de que se pueden hacer varias modificaciones de formulación así como modificaciones del método de dispensación y que todavía estarán incluidas dentro del espíritu de la invención.

## EJEMPLO 1

## Actividad Contra la Malaria

5 **[0062] Actividad de 1,2,4-trioxolanos contra *P. falciparum* in vitro.** Cada trioxolano se proyectó contra cepas de *Plasmodium falciparum* in vitro K1 resistentes a la cloroquina y NF54 sensibles a la cloroquina.

10 **[0063] Actividad de 1,2,4-trioxolanos contra *P. berghei* en vivo.** En la pantalla dosis única en vivo, los ratones NMRI infectados con la cepa ANKA de *P. berghei* (grupos de cinco ratones) fueron tratados un día de post-infección con trioxolanos disueltos o suspendidos en vehículo suspensión estándar (SSV). El SSV consiste en cualquiera de 0,5% peso/volumen carboximetil celulosa, 0,5% volumen/volumen alcohol bencílico, 0,4% volumen/volumen Tween 80 y cloruro de sodio 0,9% peso/volumen en agua o 0,5% hidroxipropilmetilcelulosa 0,4% volumen/s Tween 80 y alcohol bencílico al 0,5% volumen/volumen en agua. Los trioxolanos fueron administrados como dosis únicas de 30 mg/kg po. La Actividad contra la Malaria se midió por reducción de porcentaje de parasitemia en tres días post-infección y tiempos de supervivencia comparados a un grupo de control sin tratamiento. La supervivencia a 30 días de post-infección se considera ser una curación en este modelo.

15 También están incluidos los datos comparativos para controles del fármaco contra la malaria artesunato (AS), arteméter (AM), cloroquina (CQ), and mefloquina (MQ)

20

Tabla I

Actividad contra la malaria de los trioxolanos contra <i>P. falciparum</i> in vitro y <i>P. berghei</i> in vivo				
Compuesto	IC <sub>50</sub> (ng/ml) K1/NF654	Actividad (%) 30 mg/kg SSV po	Supervivencia (días) 30 mg/kg SSV po	Curaciones 30 mg/kg SSV po
Control	-----	0	6-7	-----
OZ429	0.52/1.3	99.97	27.8	4/5
OZ439	1.5/2.0	98	>30	5/5
OZ453	0.66/1.1	>99.9	24.0	3/5
OZ460	3.5/3.3	99	25.0	3/5
OZ461	2.8/2.8	99.8	>30	5/5
OZ462	3.2/3.1	99.7	>30	5/5

(continuación)

Actividad contra la malaria de los trioxolanos contra <i>P. falciparum</i> y <i>P. berghei</i> in vivo				
Compuesto	IC <sub>50</sub> (ng/ml)K1/NF654	Actividad (%) 30 mg/kg SSV po	Supervivencia (días) 30 mg/kg SSV po	Curaciones 30 mg/kg SSV po
OZ464	3.5/3.3	99.8	>30	5/5
OZ466	3.2/2.5	>99.9	>30	5/5
OZ482	4.2/4.3	99.9	>30	5/5
OZ485	6.1/5.6	99.9	24.8	2/5
OZ493	1.1/2.1	99.7	>30	5/5
OZ495	1.9/3.8	99.3	26.8	3/5
OZ498	1.6/2.5	99.0	24.8	2/5
OZ499	1.0/1.5	99.8	25.2	1/5
OZ505	2.1/1.9	99.7	27.4	4/5
OZ508	1.2/1.4	99.8	24.4	3/5
OZ513	1.1/0.82	99.9	21.0	1/5
OZ527	3.6/2.9	99.7	>30	5/5
OZ534	2.1/1.7	99.8	22.8	1/5
OZ535	1.8/1.6	99.7	26.4	3/5
OZ537	2.1/2.4	99.9	>30	5/5
OZ539	1.5/1.4	99.7	25.2	3/5
OZ543	1.3/2.2	99.6	>30	5/5
OZ545	3.3/3.9	99.5	27.6	4/5
OZ547	3.9/7.9	99.7	24.8	3/5
OZ549	1.3/3.1	99.8	22.4	2/5
OZ555	1.7/1.5	>99.9	>30	5/5
OZ571	1.7/1.9	99.9	24.0	3/5
OZ572	1.2/1.4	99.9	30.0	4/5
OZ575	1.2/1.6	99.7	22.2	1/5
OZ277	1.0/0.91	99.7	8.0	0/5
OZ401	1.9/1.7	98	23.7	3/5
AS	1.3/1.6	92	9.0	0/5
AM	0.74/1.2	99.7	9.0	0/5
CQ	62/5.1	99.9	9.5	0/5
MQ	3.0/5.8	99.6	21.8	0/5

Los datos en la tabla 1 demuestran inesperadas propiedades curativas monodosis de estos nuevos trioxolanos en el modelo con ratones infectados con *P. berghei*. En estos experimentos, los compuestos fueron administrados por vía oral en las dosis únicas de 30 mg/kg en el vehículo SSV 24 h después de la infección. En comparación con el OZ277 (descrito en la patente anterior de los inventores) y todos los fármacos de control contra la malaria, estos nuevos trioxolanos han curado 1/5 a 5/5 de los ratones infectados. Los OZ439, OZ461, OZ462, OZ464, OZ466, OZ482, OZ493, OZ527, OZ537 y OZ555 han curado con éxito la enfermedad en todos los cinco de sus destinatarios.

**EJEMPLO 2**

**Actividad Contra la Malaria**

5 **Actividad de 1,2,4-trioxolanos contra *P. falciparum* in vitro.** Cada trioxolano se seleccionó contra cepas de *Plasmodium falciparum* in vitro K1 resistentes a la cloroquina y NF54 sensibles a la cloroquina.

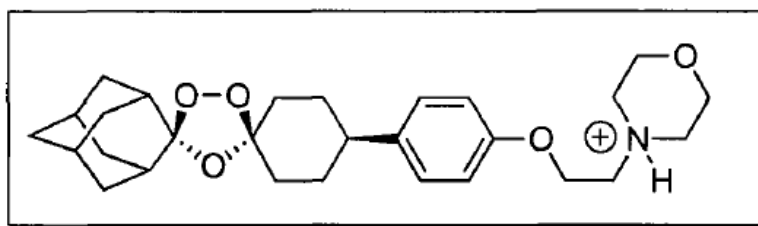
10 **Actividad de 1,2,4-trioxolanos contra *P. berghei* in vivo.** En la selección de dosis única in vivo, los ratones NMRI infectados con la cepa ANKA de *P. berghei* (grupos de cinco ratones) fueron tratados después de un día post-infección con trioxolanos disueltos o suspendidos en vehículo de suspensión estándar (SSV). El SSV consiste en 0,5% peso/volumen CMC, alcohol bencílico al 0,5% volumen/volumen, 0,4% volumen/volumen Tween 80 y 0,9% peso/volumen de cloruro de sodio en el agua. Los trioxolanos fueron administrados como dosis única de 10 mg/kg po. La actividad contra la malaria se midió por reducción de porcentaje de parasitemia en tres días post-infección y tiempos de supervivencia comparados con un grupo de control sin tratamiento. La supervivencia a 30 días de post-infección se considera que es una curación.

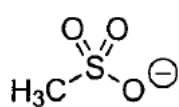
También están incluidos los datos comparativos para los fármacos de control contra la malaria artesunato (AS), arteméter (AM), cloroquina (CQ), Andy mefloquina (MQ).

Tabla 2

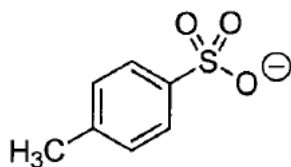
Actividad contra la malaria de diferentes formas salinas de OZ439 contra <i>P. falciparum</i> in vitro y <i>P. berghei</i> in vivo				
Compuesto	Forma Salina	IC <sub>50</sub> (ng/ml) K1/NF54	Actividad (%) 10 mg/kg SSV po	Supervivencia (días) 10 mg/kg SSV po
Control	---	---	0	6.7
OZ439	mesilato	1.5/2.0	99.9	14.4
OZ558	tosilato	1.4/1.2	99.7	13.8
OZ559	maleato de hidrógeno	1.5/1.4	99.9	14.6
OZ560	hidrocloruro	1.3/1.2	99.9	14.6
OZ561	isetonato	1.6/1.5	99.9	19.0
OZ562	fumarato de hidrógeno	1.7/1.6	99.8	24.0
OZ563	Fosfato dihidrógeno	1.8/1.7	99.7	14.4
OZ568	tartrato de hidrógeno	1.3/1.2	99.8	14.0
AS	---	1.3/1.6	67	7.4
AM	---	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	---	62/5.1	99.9	8.9
MQ	---	3.0/5.8	99.8	18.3

20

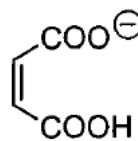




OZ439



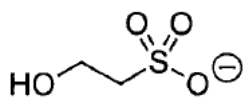
OZ558



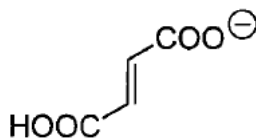
OZ559



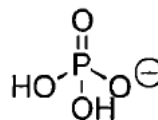
OZ560



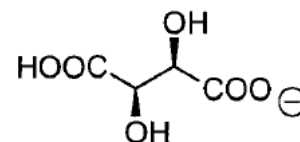
OZ561



OZ562



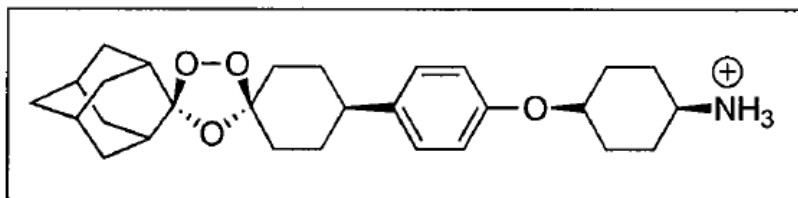
OZ563

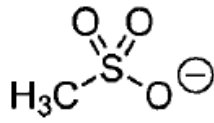


OZ568

Tabla 3

Actividad contra la malaria de diferentes formas salinas de OZ493 contra <i>P. falciparum</i> in vitro y <i>P. berghei</i> in vivo				
Compuesto	Forma Salina	IC <sub>50</sub> (ng/ml) K1/NF54	Actividad (5) 10 mg/kg SSV po	Supervivencia (días) 10 mg/kg SSV po
Control	-----	-----	0	6-7
OZ493	mesilato	1.1/2.1	99.8	12.6
OZ556	hidrocloruro	1.7/1.5	99.7	13.0
OZ557	maleato de hidrógeno	1.7/1.6	99.9	13.6
AS	-----	1.3/1.6	67	7.4
AM	-----	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	-----	62/5.1	99.9	8.9
MQ	-----	3.0/5.8	99.8	18.3

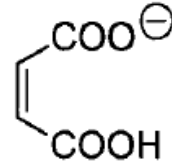




OZ493



OZ556



OZ557

Los datos de estas tablas demuestran que diferentes formas salinas de OZ439 y OZ493 tienen buenas actividades contra la malaria y que la actividad es independiente de la forma salina.

### 5 EJEMPLO 3

#### Efectividad de compuestos OZ seleccionados en el Tratamiento y Profilaxis de las Infecciones de Malaria

10 **Actividad profiláctica de 1,2,4-trioxolanos contra *P. berghei* in vivo:** Los compuestos fueron dosificados oralmente a ratones en el vehículo SSV descrito en el ejemplo 1. Los compuestos fueron administrados como una dosis oral única de 100 mg/kg, administrada 48, 72 ó 96 h antes de la infección o una dosis oral única de 30 mg/kg 24 h antes de la infección. Todos los grupos (n=5 ratones por grupo) incluyendo un grupo de control sin tratamiento, se infectaron al mismo tiempo y la parasitemia fue determinada para cada animal en 3 días después de la infección y en comparación con el nivel de parasitemia en los animales de control.

15

Tabla 4

Actividad profiláctica de trioxolanos seleccionados dada 24 ó 48 horas antes de la infección en ratones infectados con <i>P. berghei</i>				
Compuesto	48 horas antes de la infección (100 mg/kg)		24 horas antes de la infección (30 mg/kg)	
	Actividad (%)	Curaciones	Actividad (%)	Curaciones
OZ429	99.8	5/5	99.8	2/5
OZ439	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ453	99.7	5/5	99.9	0/5
OZ460	99.6	5/5	99.8	3/5
OZ461	99.7	5/5	99.9	5/5
OZ462	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ464	99.7	5/5	99.9	3/5
OZ466	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ482	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ485	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ493	99	5/5	>99.9	3/5
OZ495	>99.9	0/5	>99.9	1/5
OZ498	99.8	5/5	99.8	4/5
OZ499	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ505	99.5	5/5	>99.9	2/5
OZ508	99.8	4/5	99.7	4/5
OZ513	99.7	5/5	99.9	1/5
OZ527	99	5/5	99.4	5/5
OZ534	>99.9	5/5	>99.9	1/5
OZ535	>99.9	5/5	>99.9	0/5
OZ537	>99.9	5/5	>99.9	5/5
OZ539	>99.9	5/5	>99.9	4/5
OZ277	0	0/5	13	0/5
OZ323	99.5	5/5	99.7	0/5
OZ401	99.6	5/5	99.8	1/5
artesunato	0	0/5	21	0/5
cloroquina	57	0/5	37	0/5

(continuación)

Actividad profiláctica de trioxolanos seleccionados dada 24 ó 48 horas antes de la infección en ratones infectados con <i>P. berghei</i>				
Compuesto	48 horas antes de la infección (100 mg/kg)		24 horas antes de la infección (30 mg/kg)	
	Actividad (%)	Curaciones	Actividad (%)	Curaciones
mefloquina	99.9	3/5	> 99.9	3/5

Tabla 5

Actividad profiláctica de trioxolanos seleccionados dada 72 ó 96 horas antes de la infección en ratones infectados con <i>P. berghei</i>				
Compuesto	72 horas antes de la infección (100 mg/kg)		96 horas antes de la infección (100 mg/kg)	
	Actividad (%)	Curaciones	Actividad (%)	Curaciones
OZ439	99.6	5/5	99.5	5/5
OZ461	99.6	5/5	99.4	4/5
OZ462	99.6	5/5	99.6	3/5
OZ466	99.2	5/5	99.1	5/5
OZ482	99.6	4/5	99.6	3/5
OZ493	99.9	5/5	99.5	3/5
OZ323	>99.9	1/5	90	0/5
OZ401	99.6	3/5	99.5	0/5
mefloquina	>99.9	0/5	ND	ND

5 Tal y como demuestran los datos en las tablas 2 y 3, los presentes inventores descubrieron un inesperado potencial profiláctico de estos nuevos trioxolanos. En comparación con algunos de los más activos trioxolanos (OZ277, OZ323, OZ401) descritos en solicitudes de patente anteriores, algunos de los más nuevos trioxolanos tenía propiedades de profilaxis superiores a las de aquellos fármacos de control contra la malaria, incluso superiores a las de la mefloquina, un fármaco conocido por sus poderosas propiedades profilácticas.

10 **Estudios de estabilidad de sangre:** Los compuestos se incubaron a 37°C en la sangre recién recolectada de rata. En los puntos de tiempo seleccionados, se muestrearon duplicadas alícuotas de la sangre, se centrifugó y el plasma fue ensayado para compuestos parentales mediante LC-MS.

15 **Estudios farmacocinéticos en ratas:** Los compuestos fueron administrados por vía oral a ratas (n=2) en una dosis de 10 mg/kg en una formulación de suspensión que contenía de hidroxipropilmetil celulosa, Tween 80, alcohol bencílico y agua. Fueron tomadas muestras de sangre periódicamente durante 48 h, centrifugadas inmediatamente después de la recolección y el plasma fue ensayado compuestos parentales mediante LC-MS. La biodisponibilidad oral para cada compuesto se calculó en comparación con una dosis IV para cada compuesto en un vehículo adecuado.

Tabla 6

## Propiedades Farmacocinéticas de trioxolanos seleccionados en ratas

Compuesto	Estabilidad en sangre de ratas ( $t_{1/2}$ ) a 37°C	Oral $t_{1/2}$ in vivo a 10 mg/kg (h)	Biodisponibilidad a 10 mg/kg (%)
OZ209	0.8	1.2	12
OZ277	0.8	1.6	19
OZ323	7.7	5.2	100
OZ401	5.7	5.3	80
OZ429	5.5	5.3	73
OZ439	13	15.2	94
OZ453	6.1	No evaluado in vivo	



(continuación)  
Propiedades Farmacocinéticas de trioxolanos seleccionados en ratas

Compuesto	Estabilidad en sangre de ratas ( $t_{1/2}$ ) a 37°C	Oral $t_{1/2}$ in vivo a 10 mg/kg (h)	Biodisponibilidad a 10 mg/kg (%)
OZ461	>17	14	71
OZ462	>17	1.2	35
OZ466	>17	2.6	90
OZ482	>17	9.6	100
OZ493	>17	7.7	51
OZ527	5	15.4	66
OZ537	>17	11.8	29

5 Los datos en la tabla 4 muestran que los trioxolanos que contienen el sustituyente *cis*-8'-fenil en el anillo de ciclohexilo han demostrado sorprendentemente estabilidad mejorada en sangre de rata a 37°C en comparación con los anteriores compuestos que contienen un sustituyente *cis*-8'-alquil. Con la excepción de OZ462, que fue encontrado ser metabólicamente inestable, todos los compuestos del *cis*-8'-fenil probados tenían considerablemente más larga vida media en ratas después de la administración oral y en consecuencia más altas biodisponibilidades orales, en comparación con los compuestos que contienen el sustituyente *cis*-8'-alquil.



#### EJEMPLO 4

##### Procedimientos Preferentes para la Preparación de Compuestos

A continuación se describen los métodos de síntesis preferentes de los compuestos de la invención presente. En algunas instancias, se referencian los compuestos de OZ anteriores de los inventores, tema que se divulgó en uno o más de los documentos US Patente N° 6486199, 6825230 y 6906205, así como la aplicación matriz Serial No. 11/121.451, las divulgaciones de todos los cuales están específicamente incorporadas como referencia.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-piperidiniloxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano mesilato(OZ429).** A una solución de **OZ288** (1,426 g, 4 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (0,966 g, 4,8 mmol) y trifetilfosfina (2,10 g, 8 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se adicionó DIPAD (1,618 g, 8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 72 h y concentrada. El residuo se cristalizó de etanol (30 ml) conteniendo trietilamina (404 mg) para dar el intermedio trioxolano Boc-prottegido. Se adicionó el intermedio de más arriba a una solución de ácido metanosulfónico en THF (1,5 M, 12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de ser diluida con éter (100 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, lavado con éter (100 ml) y EtOAc (50 ml) y se secó para dar trioxolano **OZ429** (0,79 g, 37%) como un sólido blanco. Punto de fusión 148-150°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-2,29 (m, 26 H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,21-3,45 (m, 4H), 4,58 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz 2H), 8,65 (brs, 1 H), 8,86 (brs, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,48 26,68 26,89, 31,59, 34,71, 34,81, 36,41, 36,80, 39,33, 39,96, 42,06, 67,72, 108,36, 111,40, 115,88, 127,94, 139,50 154,66. Anal. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 62,78; H, 7,71; N, 2,61. Encontrado: C, 62,94; H, 7,63; N, 2,75.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano mesilato(OZ439).** A una solución de **OZ288** (1,0 g, 2,81 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) fueron agregados en polvo NaOH (0,45 g, 11,23 mmol) y sulfato de hidrógeno tetrabutilamonio (0,19 g, 0,562 mmol). La mezcla se agitó a 25 ° C durante 30 min antes de añadir *N*-(2-chloroethyl) morfolina hidrocloreto (1,05 g, 5,62 mmol). Después de la adición, fue agitada a 60° C durante la noche. El sólido inorgánico fue filtrado y lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de la retirada de los solventes, el residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml). La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La retirada del solvente permitió la base libre como un sólido incoloro. A la solución de la

anterior base libre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,216 g, 2,25 mmol) en éter (10 ml). El sólido obtenido fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado bajo vacío a 40 ° C para conseguir trioxolano **OZ439** (1,09 g, 78%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 152-154 ° C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-2,11 (m, 22H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,09 (brs, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,61-3,68 (m, 2H), 3,97-4,19 (m, 4H), 4,45-4,50 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 11,74 (brs, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,43 26,83 31,54, 34,63, 34,75, 36,36, 36,75, 39,37, 41,98, 52,85 56,74, 62,81, 63,79, 108,28, 111,38, 114,43, 127,94, 139,96, 155,34. Anal. Calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 61,57; H, 7,66; N, 2,48. Encontrado: C, 61,80; H, 7,48; N, 2,48.

10 **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(2'-amino-1',1'-dimetiloxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ453).** **Paso 1.** Se añadió azodicarboxilato diisopropil (0,36 ml, 1,83 mmol) gota a gota en una mezcla de **OZ450** (0,31 g, 0,72 mmol), ftalimida (0,22 g, 1.49 mmol) y trifenilfosfina (0,48 g, 1,83 mmol) en THF (12ml) a 0 ° C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla resultante era agitado a temperatura ambiente durante dos días y luego se enfrió rápidamente con NaHCO<sub>3</sub> aq. al 5% (10 ml). El sólido fue recogido por filtración y lavado con agua, THF y éter para conseguir el intermedio ftalimido (0,30 g, 75%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 162-163 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (s, 6H), 1,60-2,08 (m, 22H), 2,46-2,56 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,85-7,91 (m, 2H). **Paso 2.** Una mezcla del anterior intermedio ftalimido (0,21 g, 0,38 mmol) y monohidrato de hidracina (1,0 ml) en cloroformo (20 ml) y metanol (3 ml) fue calentado a 50 ° C durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada para eliminar el subproducto sólido y concentrada. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), lavado con agua y salmuera, secado con MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y luego se añadió la solución de ácido metanosulfónico (40 mg, 0,42 mmol) en éter (20 ml). El precipitado fue recogido por filtración para obtener trioxolano **OZ453** (0,15 g, 75%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 146-148 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 6H), 1,47-1,62 (m, 2H), 1,63-1,99 (m, 20H), 2,31 (s, 3H), 2,47-2,67 (m, 1H), 3,04 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (brs, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 23,95 25,98 26,39, 31,33, 34,26, 34,43, 35,96, 36,25 39,94 40,12, 41,03, 48,07, 77,24, 108,27, 110,73, 123,90, 127,37, 141,70, 151,84. Anal. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 61,92; H, 7,89; N, 2,67. Encontrado: C, 62,14; H, 7,98; N, 2,81.

30 **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(2'-(4'-tiomorfolinil)etoxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ460).** **Paso 1.** A una solución de tiomorfolina (2,0 g, 19,4 mmol) y 2-bromoetanol (2,9 g, 23,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml) fue agregado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (13,4 g, 96,9 mmol). Después la mezcla de reacción fue refluada durante la noche, filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Después de que se filtró la capa acuosa, el agua fue quitada in vacuo. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (50 ml) antes de que se añadiera cloruro de tionilo (5 ml). Después la mezcla de reacción se reflujo durante 3 horas, el precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 25 ml) y secado a 50 ° C para conseguir 4-(2-cloroetil) clorhidruro de tiomorfolina (2,2 g, 87%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,78-2,86 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 4H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 4,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 11,8 (brs, 1H). **Paso 2.** A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,40 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) se añadió NaOH en polvo (0,225 g, 5,61 mmol) y tetrabutilamonio hidrogensulfato (0,10 g, 0,28 mmol). Después la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, añadiendo 4-(2-cloroetil) clorhidruro de tiomorfolina (0,25 g, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 60 ° C durante la noche antes de que se filtrara el sólido inorgánico y lavara con EtOAc (2 x 25 ml). Después de la eliminación de los disolventes in vacuo, el residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua y salmuera y secado sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente in vacuo consiguió base libre **OZ460** base libre (0,60 g, 88%) como un sólido incoloro. A la solución de la base libre **OZ460** (0,60 g, 1,23 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0 ° C fue añadida gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,14 g, 1,4 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado bajo vacío a 40 ° C para conseguir trioxolano **OZ460** (0,56 g, 78%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 155-157 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-2,08 (m, 22H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,70 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,44 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,95 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 4,42-4,49 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,42 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,98 26,44, 26,84, 31,55, 34,63, 34,76, 36,37 36,75, 39,39, 41,98, 54,76, 57,13, 62,58, 108,28, 111,40, 114,42, 127,96, 139,99, 155,33. Anal. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 59,87; H, 7,45; N, 2,41. Encontradas: C, 60,03; H, 7,59; N, 2,32.

55 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-(4'-morfolinil)propoxy]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ461).** **Paso 1.** A una solución de morfolina (1,0 g, 11,47 mmol) y 1-cloro-3-iodopropano (2,35 g, 11,5 mmol) en seco THF (30 ml) fue agregado zinc en polvo activado (0,75 g, 11,47 mmol). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, fue filtrado, lavado con EtOAc (20 ml) y concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), con NaHCO<sub>3</sub> aq 10%. (10 ml), agua (2 x 10 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado. El residuo fue disuelto en éter (20 ml) antes se agregó gota a gota una solución etérea de HCl 1 M (11,5 ml, 11,5 mmol) a 0 °C. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (2 x 10 ml) y secado para conseguir 4-(3-cloropropil) hidrocloreto de morfolina (0,70 g, 31%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,17-2,28 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,39-3,42 (m, 2H), 3,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 11,46 (brs, 1H). **Paso 2.** A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,40 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) fueron agregados NaOH en polvo (0,225 g, 5,61 mmol) and tetrabutilamonio hidrogensulfato (0,1 g, 0,28 mmol). Después de la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y fue agregado 4-(3-cloropropil) hidrocloreto de morfolina (0,25 g, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 60 ° C durante la noche, antes el sólido

inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). Después de la eliminación de los disolventes in vacuo, el residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml). La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada. Después el residuo fue disuelto en EtOAc (20 ml), se agregó gota a gota a 0°C una solución de ácido metanosulfónico (0,14 g, 1,40 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado in vacuo a 40 ° C para obtener trioxolano **OZ461** (0,475 g, 58%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 158-160°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-2,07 (m, 22H), 2,32-2,40 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,57 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,97-4,18 (m, 6H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,39 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 23,63 26,41, 26,80, 31,54, 34,63, 34,73, 36,34, 36,72, 39,37, 41,93, 52,23, 55,81, 63,69, 64,51, 108,29, 111,32, 114,20, 127,71, 139,10, 156,40. Anal. Calculado C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 62,15; H, 7,82; N, 2,42. Encontrado: C, 62,05; H, 7,63; N, 2,51.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-(4'-tiomorfolinil)propoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ462).** **Paso 1.** A una solución de tiomorfolina (1,0 g, 9,7 mmol) y 1-cloro-3-iodopropano (1,98 g, 9,7 mmol) en seco THF (30 ml) fue añadido polvo de cinc activado (0,64 g, átomo 9,7 g). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, fue filtrada, lavada con EtOAc (20 ml) y concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), lavado con NaHCO<sub>3</sub> 10% aq (10 ml), agua (2 x 10 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado. El residuo fue disuelto en éter (20 ml) antes se agrega una solución etérea gota a gota a 0 ° C de 1 M HCl (9,7 ml, 9,7 mmol). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (2 x 10 ml) y secado para conseguir 4-(3-cloropropil) tiomorfolina hidrocloreuro (0,40 g, 19%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,20-2,25 (m, 2H) 2,78-2,81 (m, 2H), 3,09-3,27 (m, 6H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 11,20 (brs, 1H). **Paso 2.** A una solución de **OZ288** (0,38 g, 1,07 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) fueron agregados NaOH en polvo (0,09 g, 2,13 mmol) y tetrabutilamonio hidrosulfato (0,07 g, 0,21 mmol). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, fue agregado 4-(3-cloropropil) tiomorfolina hidrocloreuro (0,23 g, 1,07 mmol). La mezcla se agitó a 60° C durante la noche antes de que el sólido inorgánico fuera filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). Después de la eliminación de los disolventes in vacuo, el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada para obtener base libre **OZ462** (0,433 g, 81%) como un sólido incoloro. A una solución de la anterior base libre (0,41 g, 0,82 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0 ° C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,08 g, 0,82 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado bajo vacío a 40° C para conseguir trioxolano **OZ462** (0,42 g, 86%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 156-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-2,08 (m, 22H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,70 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,96-3,07 (m, 2H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2 H), 3,87 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,19 (brs, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23,66, 24,86, 26,44, 26,84, 31,57, 34,66, 34,76, 36,37, 36,75, 39,42, 41,97, 54,35, 56,23, 64,61, 108,32, 111,36, 114,22, 127,74, 139,14, 156,40. Anal. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: C, 60,48; H, 7,61; N, 2,35. Encontrado: C, 60,60; H, 7,54; N, 2,17.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(1'-oxido-4'-tiomorfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ464).** **Paso 1.** A una solución de etanolamina (0,54 g, 8,82 mmol) en agua (20 ml) se añadió divinilsulfóxido (1,0 g, 9,8 mmol). Después la mezcla de reacción se reflujo durante 0,5 h, la mezcla fue concentrada y secada a 50 °C para conseguir 4-(2-hidroxiethyl) tiomorfolina 1-óxido (1,50 g, 94%) como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,65 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,75-3,02 (m, 6H) 3,05-3,31 (m, 3H), 3,66 (t, J = 5,4 Hz, 2H). **Paso 2.** A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,4 mmol), 4-(2-hidroxiethyl) tiomorfolina 1-óxido (0,34 g, 2,1 mmol), trifenilfosfina (0,55 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) en seco THF (50 ml) a 0 ° C se añadió gota a gota una solución de DIAD (0,43 g, 2,1 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente fue retirado bajo vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 50 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía (gel de sílice, 50% EtOH en EtOAc) para obtener base libre **OZ464** (0,51 g, 73%) como un sólido incoloro. A una solución de base libre **OZ464** (0,51 g, 1,0 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota un solución de ácido metanosulfónico (0,14 g, 1,4 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado in vacuo a 40°C para conseguir trioxolano **OZ464** (0,51 g, 85%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 139-141°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,45-1,98 (m, 22H), 2,37 (s, 3H), 2,53-2,64 (m, 1H), 3,08-3,26 (m, 4H), 3,41-3,92 (m, 6H), 4,36 (brs, 2H), 6,95 (J = 8,8 Hz, 2 H), 7,17 (J = 8,3 Hz 2H), 10,06 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 26,00, 26,41, 31,47, 34,26 34,44 35,97, 36,27, 39,90, 40,90, 42,09, 42,46, 55,80, 62,12, 108,29, 110,72, 114,89, 127,72, 139,13, 155,99. Anal. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: C, 58,27; H, 7,25; N, 2,34. Encontrado: C, 58,46; H, 7,14; N, 2,36.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-(1'-oxido-4'-morfolinil)propoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ466).** **Paso 1.** A una solución de 3-amino-1-propanol (1,33 g, 17,64 mmol) en agua (30 ml) se añadió divinilsulfóxido (2,0 g, 19,6 mmol). Después la mezcla de reacción se reflujo durante 0,5 h, fue concentrada y secada a 50°C in vacuo para obtener 4-(3-hidroxi-propil) tiomorfolina 1-óxido (3,0 g, 96%) como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-1,85 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75-2,99 (m, 6H) 3,01-3,27 (m, 2H), 3,73 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 4,22 (brs 1H). **Paso 2.** A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,4 mmol), 4-(3-hidroxi-propil) tiomorfolina 1-oxido (0,50 g, 2,8 mmol), trifenilfosfina (0,74 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) en seco THF (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de DIAD (0,57 g, 2,8 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente fue eliminado in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml) y lavado con agua (3 x 50 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 50% EtOH en EtOAc) para conseguir base libre **OZ466** (0,47 g, 65%) como un sólido incoloro. A una

solución de base libre **OZ466** (0,47 g, 0,91 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,09 g, 0,91 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado in vacuo a 40°C para conseguir trioxolano **OZ466** (0,50 g, 90%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 156-158°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,45-1,98 (m, 22H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,51-2,61 (m, 1H), 3,04-3,85 (m, 10H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,78 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 23,50 26,01 26,42, 31,49, 34,29, 34,45, 35,98, 36,28, 40,89, 42,13, 54,50, 64,91, 108,32, 110,73, 114,63, 127,65, 138,48, 156,68. Anal. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: C, 58,89; H, 7,41; N, 2,29. Encontrado: C, 57,47; H, 6,94; N, 2,23.

10 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-[4'-(metilsulfonil)-1'-piperazinyl]propoxy]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano *p*-tosilato (**OZ482**). Paso 1.** A una suspensión de 1-(3-cloropropil) piperazina dihidrocloruro (2.0 g, 8,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0° C se añadió trietilamina gota a gota (11,4 ml, 81,8 mmol) seguido por una solución de cloruro de metansulfonilo (0,8 ml, 9,81 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en temperatura ambiente durante la noche y enfrió bruscamente con agua. La capa orgánica fue lavada con agua (3 x 25 ml), secada sobre MgSO<sub>4</sub> y filtrada. Después de retirado el solvente bajo vacío, el residuo se disolvió en éter (50 ml) y fue agregado gota a gota a 0°C HCl etéreo (6,0 ml, 1M en éter, 6,0 mmol). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado a 40° C para obtener 1-(3-cloropropil) -4-(metansulfonil) piperazina hidrocloreuro de (1,35 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,18-2,26 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,32 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,67-3,69 (m, 2H), 3,76 (t, J = 6,4 Hz 2H), 11,6 (brs, 1 H). Paso 2. A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,4 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) fueron agregados NaOH en polvo (0,225 g, 5,61 mmol) y tetrabutilamonio hidrogensulfato (0,095 g, 0,28 mmol). Después la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, fue agregado 1-(3-cloropropil)-4-(metansulfonil) piperazina hidrocloreuro (0,39 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 60° C durante la noche y enfriada a temperatura ambiente. El sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). Después de la eliminación de los disolventes bajo vacío, el residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml). La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 50% EtOH en EtOAc) para obtener la base libre (0,17 g, 22%) como un sólido incoloro. A una solución de la base libre anterior (0,17 g, 0,30 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0° C fue añadida gota a gota una solución de *p*-toluenosulfónico ácido monohidrato (0,060 g, 0,30 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (25 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ482** (0,20 g, 88%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 148-150°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,48-1,59 (m, 2H), 1,62-1,96 (m, 20H) 2,06-2,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,05-3,21 (m, 4H), 3,26-3,36 (m, 2H), 3,59-3,78 (m 4H), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 9,51 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20,95 23,69 25,98, 26,39, 31,48, 34,26, 34,43, 35,27,35,96, 36,25 40,86 42,70, 50,77, 53,32, 64,82, 108,30, 110,72, 114,59, 125,66, 127,65, 128,27, 137,89, 138,49, 145,72, 156,64. Anal. Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>: C, 60,63; H, 7,15; N, 3,82. Encontrado: C, 60,50; H, 7,31; N, 3,40.

40 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-[4'-(metilsulfonil)-1'-piperazinyl]etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato de (**OZ485**). Paso 1.** A una solución de *N*-(2-hidroxi)etil piperazina (2,00 g, 15,36 mmol) en 1, 2-dicloroetano (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (5 ml) en 1, 2-dicloroetano (5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción fue refluada durante 4 horas y enfriada a temperatura ambiente. Después de retirar el solvente bajo vacío, el residuo fue triturado con éter (50 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 25 ml), y secado a 50° C para obtener *N*-(2-cloroetil) piperazina dihidrocloruro (3,20 g, 95%) como un sólido incoloro. Paso 2. A una solución de *N*-(2-cloroetil) piperazina dihidrocloruro (1,00 g, 4,54 mmol) y trietilamina (6,3 ml, 45,5 mmol) en 1, 2-dicloroetano (25 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metansulfonilo (1,04 g, 9,08 mmol) en 1, 2-dicloroetano (10 ml). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, fue enfriada bruscamente con agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente bajo vacío proporcionó 1-(2-cloroetil)-4-(metansulfonil) piperazina (0,87 g, 85%) como un aceite viscoso. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63-2,65 (m, 4H), 2,77-2,8 (m, 5H), 3,27 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H). Paso 3. A una solución de **OZ288** (0,50 g, 1,40 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) fueron agregados NaOH en polvo (0,17 g, 4,21 mmol) y tetrabutilamonio hidrogensulfato (0,10 g, 0,28 mmol). Después la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, una solución de 1-(2-cloroetil) -4-(metansulfonil) piperazina (0,48 g, 2,10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) fue agregado. Después la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente, el sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). Después el filtrado fue concentrado, el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y secada sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 50% EtOH en EtOAc) para obtener la base libre (0,49 g, 64%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62-2,04 (m, 22H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,69 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,84 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 4,9 Hz, 4 H) 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H). A una solución de la anterior base libre (0,49 g, 0,9 mmol) en EtOAc (10 ml) a 0° C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,08 g, 0,81 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40° C para conseguir trioxolano **OZ485** (0,52 g, 90%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 140-142°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,48-1,59 (m, 2H), 1,61-1,96 (m, 20H), 2,37 (s, 3H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,11-3,34 (m, 4 H), 3,57-3,79 (m, 6 H), 4,33 (brs, 2H) 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 9,95 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 25,99, 26,40, 31,47, 34,26, 34,44, 35,26, 35,97 36,26, 39,94, 40,89, 42,52, 51,21, 54,73, 62,24, 108,30,

110,74, 114,89, 127,74, 139,14, 155,99. Anal. Calculado para  $C_{30}H_{46}N_2O_9S_{28} \cdot 0,3 H_2O$ : C, 56,05; H, 7,21; N, 4,36. Encontrado: C, 55,48; H, 7,25; N, 4,04

5 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi) fenil]-1',2', 4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ493).** Paso 1. Diisopropil azodicarboxilato (0,69 ml, 3,51 mmol) fue agregado gota a gota a una mezcla de **OZ288** (1,00 g, 2,81 mmol), *N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil) ftalimida (0,85 g, 3,47 mmol) y trifetilfosfina (0,92 g, 3,51 mmol) en THF (50 ml) a 0 ° C bajo  $N_2$ . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la retirada del solvente, el producto bruto se purificó por cristalización desde EtOH para obtener el éter fenol deseado (0,95 g, 58%) como un sólido incoloro. mp 145-146 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,51-2,08 (m, 26H) 10 2,16-2,25 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 4,15-4,24 (m, 1H), 4,53-4,58 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H) 7,79-7,86 (m, 2H);  $^{13}C$  RMN (125,7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  23,95 26,50 26,89, 29,27, 31,65, 34,77, 34,81, 36,41, 36,82, 42,10, 50,17, 69,55 108,48 111,34, 116,26, 123,03, 127,61, 132,07, 133,79, 138,40, 155,60, 168,33. Paso 2. Una mezcla del anterior éter fenol (1,45 g, 2,49 mmol) y monohidrato de hidracina (2 ml) en cloroformo (40 ml) y metanol (6 ml), fue calentada a 50 ° C durante 24 h. Después la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada para eliminar el subproducto sólido, el filtrado fue lavado con agua (2 x 15 20 ml) y salmuera (20 ml), secada sobre  $MgSO_4$ , filtrado y concentrado. El residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y luego se agregó una solución de ácido metanosulfónico (0,23 g, 2,4 mmol) en acetato de etilo (20 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ493** (1,11 g, 81%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 158-159 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,48-1,96 (m, 30H), 2,32 (s, 3H), 2,51-2,60 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 20 4,52 (s, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,12 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,78 (brs, 3H);  $^{13}C$  NMR (125,7 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  24,93, 25,98 26,39, 27,14, 31,46, 34,28, 34,43, 35,95, 36,25, 40,88, 48,51, 69,73, 108,30, 110,71, 116,11, 127,72, 138,32, 155,31. Anal. Calculado para  $C_{29}H_{43}NO_7S$ : C, 63,36; H, 7,88; N, 2,55. Encontrado: C, 64,26; H, 7,88; N, 2,26.

25 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-(4'-oxociclohexil)-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano (OZ495).** Una solución de O-metil 2-adamantanona oxima (2,00 g, 11.2 mmol) y 4, 4'-biciclohexanona (4,34 g, 22.4 mmol) en ciclohexano (150 ml) y  $CH_2Cl_2$  (75 ml) fue tratada con ozono según el procedimiento general. Después de la retirada de los solventes, el producto bruto se purificó por cristalización de EtOH/  $H_2O$  (10:3) para conseguir trioxolano **OZ495** (2,50 g, 63%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 90-91 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,05-2,11 (m, 28H), 2,21-2,49 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (125,7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  26,47, 26,87, 27,28, 29,87, 34,39, 34,79, 36,39, 36,79, 40,42, 40,84, 41,02, 30 108,68, 111,34, 212,17. Anal. Calculado para  $C_{22}H_{32}O_4$ : C, 73,30; H, 8,95. Encontrado: C, 73,80; H, 8,92.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(5'-aminopentoxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ498).** Paso 1. Una mezcla de anhídrido ftálico (1,48 g, 10 mmol) y 5-amino-1-pentanol (1,03 g, 10 mmol) en tolueno (20 ml) se fue calentada bajo reflujo durante la noche. El solvente fue retirado bajo vacío y el residuo fue purificado por cromatografía para obtener *N*-(5-hidroxi)pentil ftalimida (2,00 g, 88%) como un aceite incoloro.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,37-1,48 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 3,64 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 3,70 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,80-7,99 (m, 2H). Paso 2. Azodicarboxilato diisopropil (0,69 ml, 3,51 mmol) fue agregado gota a gota a una mezcla de **OZ288** (0,50 g, 1,4 mmol), *N*-(5-hidroxi)pentil ftalimida (0,65 g, 2,79 mmol), trifetilfosfina (0,92 g, 3,51 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,51 mmol) en THF (50 ml) a 0 ° C en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó mediante cristalización de EtOH para obtener el deseado éter fenol (0,35 g, 44%) como un sólido incoloro. mp 115-116 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46-2,08 (m, 28H), 2,43-2,53 (m, 1H), 3,71 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,92 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,80-7,99 (m, 2H);  $^{13}C$  RMN (125,7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  23,42, 26,49, 26,89, 28,33 28,85, 31,65, 34,76, 34,81 36,41 36,81, 37,85, 42,05, 67,55, 108,46, 111,34, 114,34, 123,18, 127,56, 132,15, 133,86, 138,20, 157,34, 168,43. Paso 3. Una mezcla del anterior éter fenol (0,30 g, 0,53 mmol) y monohidrato de hidracina (1 ml) en cloroformo (30 ml) y metanol (3 ml) fue calentado a 50 ° C durante 24 h. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtrado a para retirar un subproducto sólido, el líquido filtrado se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), secado sobre  $MgSO_4$ , filtrado y concentrado. El residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y se agregó una solución de ácido metanosulfónico (0,05 g, 0,52 mmol) en acetato de etilo (20 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ498** (0,19 g, 68%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 155-156 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,38-1,98 (m, 28H), 2,30 (brs, 3H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,92 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,11 (d, = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (brs, 3H);  $^{13}C$  NMR (125,7 MHz  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  22,72 25,98 26,39, 26,90, 28,35, 31,49, 34,28, 34,44, 35,96, 36,25, 38,97, 40,86, 67,22, 108,32, 110,71, 114,44, 127,58, 138,04, 157,08. Anal. Calculado  $C_{28}H_{43}NO_7S$ : C, 62,54; H, 8,06; N, 2,60. Encontrado: C, 62,55; H, 7,93; N, 2,76.

60 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-morfolinil) ciclohexil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ499).** A una solución de **OZ495** (0,23 g, 0,64 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) y  $ClCH_2CH_2Cl$  (10 ml) se han añadido morfolina (1,0 ml, mmol) y ácido acético (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de que fuera añadido triacetoxiboro hidruro de sodio (0,22 g, 1,03 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y luego enfriada bruscamente con NaOH aq. 1 M (2ml). La capa orgánica fue separada y lavada con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), secada sobre  $MgSO_4$  y concentrada. El residuo fue disuelto en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y se agregó una solución de ácido metanosulfónico (0,06 g, 0,63 mmol) en acetato de etilo (20 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ499** (0,11 g, 32%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 150-152 ° C;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,02-1,51 (m, 6H), 1,61-2,08 (m, 26H), 2,82 (s, 3H), 2,83-2,94 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 65

3,49 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 13,2, 2,9 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 11,05 (brs 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,87 26,15, 26,49, 26,87, 27,98, 33,41, 33,99, 34,78, 36,40, 36,51, 36,80, 39,58, 48,99, 63,82, 66,51, 108,59 111,34. Anal. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 61,45; H, 8,60; N, 2,65. Encontrado: C, 61,53; H, 8,44; N, 2,57.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'- [(2'-hidroxi-2'-metipropil) amino] propoxi] fenil] -1', 2', 4'-trioxoespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ505).** Una solución de 1,2-epoxi-2-metilpropano (1 ml, 11 mmol) y la base libre **OZ401** (620 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 ml) bajo Ar se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo fue disuelto en DCM (30 ml), lavado con agua (5 x 30 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue disuelto en DCM (10 ml), enfriado en baño de agua helada y tratado con una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (250 mg, 1,3 mmol) en éter etílico (30 ml). El precipitado resultante fue recogido a través de filtración, lavado con éter y el secado con aire para dar trioxolano **OZ505** (660 mg, 67%) como un sólido amarillento. Punto de fusión 160-162°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,20 (s, 6H), 1,45-1,61 (m, 2H), 1,62-1,98 (m, 20H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,50-2,63 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H) 5,17 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,20 (brs, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20,95 25,13, 25,99, 26,39, 27,54, 31,49, 34,27, 34,44, 35,96, 36,26, 40,86, 45,95, 57,15, 64,98, 67,25, 108,31, 110,72, 114,54, 125,66, 127,64, 128,21, 137,75, 138,41, 145,93, 156,67. Anal. Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 65,73; H, 7,81; N, 2,13. Encontrado: C, 65,60; H, 7,63; N, 2,30.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-(4'-hidroxiciclohexil)-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano (OZ508).** Una solución de NaBH<sub>4</sub> (42 mg, 1,1 mmol) en etanol (10 ml) que contiene 3 gotas de NaOH aq 1,0 M fue agregado a una solución de **OZ495** (0,36 g, 1,0 mmol) en THF (5 ml) a 0°C durante un período de 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser enfriado bruscamente con EtOAc (10 ml). Después del retiro de los solventes, el residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml) y lavado con NaHCO<sub>3</sub> aq. saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para conseguir trioxolano **OZ508** (0,30 g, 83%, mezcla de dos diastereoisómeros 10:1) como un sólido incoloro. Punto de fusión 138-140°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98-2,05 (m, 33H), 3,48-3,55 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,48, 26,88, 27,21, 28,15, 34,52, 34,79, 35,77, 36,38, 36,81, 41,18, 41,35, 71,08, 108,94, 111,18. Anal. Calculado C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>: C, 72,89; H, 9,45. Encontrado: C, 73,02; H, 9,22.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-hidroxi-1'-piperidinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5]decano(OZ513).** Una mezcla de **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(2'-bromoetoxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano** (0,50 g, 1,08 mmol), 4-hidroxipiperidina (0,25 g, 2,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g) en acetonitrilo seco (80 ml) fue calentada a 60° C durante 2 días. Después la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada para eliminar el material sólido, el filtrado fue concentrado. El residuo fue lavado con agua (50 ml) y secado en vacío para permitir trioxolano **OZ513** (0,46 g, 88%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 89-90°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59-2,09 (m, 27H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,81-2,89 (m, 2H) 3,65-3,77 (m, 1H), 4,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,49 26,89, 31,65, 34,47, 34,75, 34,81, 36,41, 36,82, 42,06, 51,52, 57,10, 66,08 108,44, 111,37, 114,46, 127,61, 138,49, 157,10. Anal. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>: C, 72,02; H, 8,54; N, 2,90. Encontrado: C, 69,37; H, 8,06; N, 2,58.

**[cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]metil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano-p-tosilato (OZ527).** Una mezcla de **OZ514** (780 mg, 1,81 mmol), NaOH (504 mg, 12,6 mmol) y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (150 mg, 0,42 mmol) de MeCN (65 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de que fuera añadido *N*-(2-cloroetil) morfolina hidrocloreto (1,18 g, 6,3 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas, enfriada bruscamente con agua helada (75 ml) y extraída con DCM (6 x 30 ml). Las capas DCM fueron combinadas, lavadas con EtOH aq 10% (2 x 30 ml), secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporadas a sequedad. El residuo fue cristalizado desde MeOH para conseguir la base libre deseada (510 mg, 58%) como agujas. Punto de fusión 105-106°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17-1,26 (m, 2H), (m, 21H), 1,45-1,98 2,44 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H) 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,5 26,9, 29,9, 34,2, 34,775, 34,782, 36,4, 36,8, 38,3, 41,9, 54,1, 57,7, 65,7, 66,9, 109,0, 111,2, 114,3, 125,9, 130,0, 133,2, 156,9. Una mezcla de la anterior base libre (310 mg, 0,64 mmol) y *p*-toluenosulfónico monohidrato (123 mg, 0,64 mmol) en DCM (10 ml) y éter (10 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con éter (10 ml) y secado bajo vacío para conseguir trioxolano **OZ527** (350 mg, 83%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 146-147°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16-1,31 (m, 2H), 1,42-2,06 (m, 21H), 2,38 (s, 3H), 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H) 3,52-3,62 (m, 2H), 3,70 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,10 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,39-4,49 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,73 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,35, 26,46, 26,85, 29,80 34,11 34,77, 36,36, 36,78, 38,20, 41,88, 53,04, 56,97, 62,89, 63,85, 108,90, 111,24, 114,21, 125,88, 128,93, 130,25 134,50, 140,38, 141,78, 155,21. Anal. Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 65,93; H, 7,53; N, 2,14. Encontrado: C, 65,76; H, 7,38; N, 2,13.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-(4'-formil-1'-piperazinil)propoxi]fenil]-1',2',4'- trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ534).** A una mezcla agitada de **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(3'-bromopropoxi) fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano** (0,60 g, 1.26 mmol) y carbonato de potasio (2,00 g) en acetonitrilo (50 ml) fue añadido a

temperatura ambiente 1-piperazinacarboxaldehído (0,29 g, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 60 ° C y fue enfriada a temperatura ambiente. El sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado fue evaporado a sequedad bajo vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y filtrado. La eliminación del disolvente proporcionó la base libre deseada como un sólido incoloro. A una solución de la anterior base libre EtOAc (10 ml) a 0 ° C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,12 g, 1,26 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40 °C para conseguir trioxolano **OZ534** (0,65 g, 85%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 156-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,45-1,59 (m, 2H), 1,61-1,96 (m, 20H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,91-3,09 (m, 3H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 9,70 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 23,63, 26,00, 26,40, 31,48, 34,27, 34,44 35,97, 36,13, 36,27, 39,93, 40,87, 41,64, 50,68, 51,51, 53,63, 64,86, 108,31, 110,72, 114,60, 127,65, 138,48, 156,67, 161,30. Anal. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: C, 61,36; H, 7,64; N, 4,62. Encontrado: C, 59,91; H, 7,43; N, 3,76.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-[(trans-4'-hidroxyciclohexil) amino] propoxi] fenil] -1', 2', 4'-trioxaespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ535).** A una mezcla agitada de **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-bromopropoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5]decano** (0,60 g, 1,26 mmol) y carbonato de potasio (2,00 g) en acetonitrilo (50ml) a temperatura ambiente se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (0,29 g, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 60 °C y fue enfriada a temperatura ambiente. El sólido inorgánico fue filtrado y lavados con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado fue evaporado a sequedad bajo vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y filtrado. La eliminación del disolvente proporcionó la base libre deseada como un sólido incoloro. A una solución de la anterior base libre en EtOAc (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,24 g, 1,26 mmol) en éter (10 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40 °C para conseguir trioxolano **OZ535** (0,79 g, 92%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 138-140 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,11-1,23 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 1,61-1,96 (m, 27H), 2,29 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,91-3,12 (m, 3H), 4,01 (brs, 2H), 4,70 (brs, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,32 (brs, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20,99, 25,93, 26,03 26,44, 26,87, 31,53, 33,06, 34,31, 34,47, 36,00, 36,29, 40,91, 41,84, 55,48, 64,70, 67,82, 108,34, 110,75, 114,58, 125,68, 127,66, 128,37, 138,13, 138,40, 145,48 156,73. Anal. Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 66,74; H, 7,81; N, 2,05. Encontrado: C, 66,67; H, 7,92; N, 2,07.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(trans-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ537).** **Paso 1.** A una solución agitada de *cis*-4-aminociclohexanol hidrocloreuro (1,0 g, 6,6 mmol) y trietilamina (2 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) fue agregado Boc<sub>2</sub>O (1,44 g, 6,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo fue lavado con agua (30 ml) y secado en vacío para dar *tert*-butil *cis*-4-hidroxyciclohexilcarbamato (0,80 g, 56%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 85-86 ° C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30-1,74 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,46-4,60 (m, 1H). **Paso 2.** Fue añadido azodicarboxilato diisopropil (0,32 ml, 1,68 mmol) gota a gota a una mezcla de **OZ288** (0,5 g, 1,4 mmol), *tert*-butil *cis*-4-hidroxyciclohexilcarbamato (0,3 g, 1,4 mmol) y trifetilfosfina (0,44 g, 1,68 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por cristalización desde EtOH para obtener el éter fenol deseado (0,60 g, 77%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 150-151 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) 1,48-2,16 (m, 30H), 2,43-2,54 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,34-4,48 (m, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz 2H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,47, 26,87, 28,40, 30,27, 30,86, 31,62, 34,74, 34,79, 36,39, 36,79, 42,05, 48,76, 75,07, 108,44, 111,36, 115,90, 127,64, 138,54, 155,94, 162,77. **Paso 3.** Una mezcla del anterior éter fenol (0,50 g, 0,90 mmol) y MsOH 1,5 M en THF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (30 ml) y secado en vacío para conseguir trioxolano **OZ537** (0,48 g, 96%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 167-168 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,35-1,59 (m, 6H), 1,61-1,96 (m, 22H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 1H), 3,01-3,15 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (brs, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 25,99, 26,40, 28,16, 29,31, 31,49, 34,29, 34,45 35,96 36,27, 40,88, 48,57, 73,81, 108,34, 110,73, 115,85, 127,70, 138,27, 155,60. Anal. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 63,36; H, 7,88; N, 2,55. Encontrado: C, 63,76; H, 7,78; N, 2,31.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(3'-amino-3'-metilbutoxi)fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ539).** **Paso 1.** A una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 ml, 98%, 1,10 mol) a -5 ° C se añadió MeCN gota a gota (25 ml, 0,48 mol) seguido de 3-metil-1, 3-butanodiol (48 ml, 0,40 mol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, entonces vertida sobre hielo (300 ml) y lavada con éter (2 x 50 ml). La capa de agua fue alcalizada con NaOH aq 15 M. (150 ml) a pH = 12 y extraída con éter (3 x 150 ml). Las capas del éter fueron combinadas, lavadas con NaCl saturado (2 x 50 ml), secadas sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y evaporada a sequedad para producir 2,4,4-trimetil-5,6-dihidro-1,3(4H)-oxazina (46,5 g, 91,4%) como un aceite incoloro (inestable). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (s, 6H), 1,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 21,0, 29,7, 33,1, 47,2, 61,0, 154,8. **Paso 2.** Fue añadido 2,4,4-trimetil-5,6-dihidro-1,3(4H)-oxazina (46,0 g, 0,362 mol) gota a gota a NaOH aq. M 6 (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a 80 ° C durante 20 horas, luego enfriada a temperatura ambiente y extraída con DCM (3 x 100 ml). Las capas de DCM fueron combinadas, lavadas con

salmuera (3 x 100 ml), secadas sobre MgSO<sub>4</sub> y evaporadas para producir 3-amino-3-metil-1-butanol (11,0 g, 29%) como un aceite marrón. [Nota, la solución de salmuera se extrajo con DCM (5 x 100 ml) para recuperar 3-amino-3-metil-1-butanol (10,0 g, 27%)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (s, 6H), 1,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,81 (brs, 3H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30,9, 42,6, 50,6, 60,2. **Paso 3.** A una solución de 3-amino-3-metil-1-butanol (7,20 g, 70 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8 ml) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de Boc<sub>2</sub>O (15,2 g, 70 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días, extraída con agua (3 x 20 ml), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-50% EtOAc en hexano) para producir 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-butanol (2,20 g, 15%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,33 (brs, 1H), 3,76 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,98 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 27,7, 28,4, 43,2, 51,8, 59,3, 78,9 (br), 155,0 (br). **Paso 4.** A una solución de **OZ288** (890 mg, 2,50 mmol), trifenilfosfina (986 mg, 3,75 mmol), 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-1-butano (761 mg, 3,75 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,83 ml, 6,00 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió diisopropil azodicarboxilato gota a gota (0,80 ml, 3,75 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante fue agitada durante la noche, luego lavada con agua (3 x 20 ml) y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-9% éter en hexano) para producir el éter de fenol (0,77 g, 57%) como un semisólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,66-2,04 (m, 22H), 2,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,46-2,51 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,88 (brs, 1H), 6,82 (d, J = Hz 8,32H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 26,4, 26,8, 27,5 (br), 28,4, 31,6, 34,6, 34,7, 36,3, 36,7, 39,2 (br), 41,9, 51,7, 64,6, 78,5 (br), 108,3, 111,2, 114,2, 127,5, 157,0, 138,3, 154,4 (br). **Paso 5.** Una mezcla del anterior éter fenol (410 mg, 0,757 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,10 g, 15 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 9 h, entonces enfriada a 5 °C, y alcalizada con NaOH 0,5 M aq. a pH = 12. Después de retirar el THF bajo vacío, la suspensión en agua fue extraída DCM (3 x 30 ml). Las capas de DCM se combinaron, lavadas con agua (2 x 20 ml), secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporadas para proporcionar la base libre deseada. Una mezcla de la base libre (350 mg, 80% de pureza, 0,637 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (123 mg, 0,637 mmol) en éter (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con éter y secado al vacío para producir trioxolano **OZ539** (340 mg, 73%) como un polvo blanco. Punto de fusión 152-153 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s, 6H), 1,61-2,03 (m, 22H), 2,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,41-2,50 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,86 (brs, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,32, 25,76, 26,50, 26,89, 31,64, 34,74, 34,81, 36,41, 36,82, 38,75, 42,02, 54,25 63,60 108,40, 111,33, 114,39, 125,98, 127,51, 128,96, 138,51, 140,45, 141,51, 156,71. Anal. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>7</sub>S: C, 66,53; H, 7,72; N, 2,28. Encontrado: C, 66,73; H, 7,90; N, 2,02.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(tetrahidro-1',4'-oxazepin-4'(5'H)-il)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ543).** Una mezcla de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(2'-bromoetoxi)fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5]decano (0,50 g, 1,08 mmol), homomorfolina hidrocloreto (0,25 g, 1,82 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo seco (80 ml) fue calentada a 60 °C durante 24 h. Después de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, filtrada para retirar el material sólido, el filtrado fue concentrado. El residuo fue lavado con agua (50 ml) y se secó in vacuo. El producto crudo (0,50 g) fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y luego se agregó una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,20 g, 1,1 mmol) en acetato de etilo (20 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ543** (0,51 g, 72%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 140-141 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-2,16 (m, 23H), 2,37 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,72-4,08 (m, 6H), 4,37-4,44 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 11,31 (br, s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,35, 25,35, 26,48, 26,88, 31,59, 34,68, 34,80, 36,41, 36,79, 42,04, 53,89, 56,68, 58,02, 63,02, 63,27, 67,28, 108,32, 111,44, 114,42, 125,90, 127,93, 128,89, 139,93, 140,25, 141,93, 155,40.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[(trans-4'-aminociclohexil) metoxi] fenil] -1', 2', 4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ545).** **Paso 1.** A una solución agitada de *trans*-4-aminociclohexano ácido carboxílico metil ester hidrocloreto (1,0 g, 5,17 mmol) y trietilamina (2 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) fue agregado Boc<sub>2</sub>O (1,20 g, 5,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del solvente, el residuo fue lavado con agua (30 ml) y secado in vacuo para dar *trans*-4-(*tert*-butoxicarbonilamino) ciclohexano ácido carboxílico metil ester (1,10 g, 83%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 80-81 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,05-1,16 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 4H), 2,18-2,27 (m, 1H), 3,41 (brs, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,38 (brs 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27,79, 28,39, 32,53, 42,35 48,95, 51,63, 79,22, 155,13, 175,86. **Paso 2.** A una solución de *trans*-4-(*tert*-butoxicarbonilamino) ciclohexano ácido carboxílico metil ester (1,00 g, 3,89 mmol) en éter (40 ml) y THF (8 ml) fue agregado borohidruro de litio 2 M gota a gota en THF (1,95 ml, 3,89 mmol) seguido de trietilborohidruro de litio 1 M en THF (0,40 ml, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y luego diluida con éter (30 ml). La mezcla resultante fue lavada con NaOH aq. 2 M (2 x 5 ml), agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada para obtener *tert*-butil *trans*-(4-hidroximetil) ciclohexilcarbamato como un sólido incoloro (0,89 g, 99%). Punto de fusión 124-125 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,00-1,15 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 3,39 (brs, 1H), 3,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,39 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28,18, 28,40, 32,89, 39,58, 49,84, 68,06, 79,07, 155,20. **Paso 3.** Azodicarboxilato diisopropil (0,69 ml, 3,24 mmol) fue agregado gota a gota a una mezcla de **OZ288** (1,00 g, 2,80 mmol), *tert*-butilo *trans*-(4-hidroximetil) ciclohexilcarbamato (0,64 g, 2,80 mmol) y trifenilfosfina (0,85 g, 3,24 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C en Ar. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la eliminación del solvente, el producto bruto se purificó por cristalización de EtOH para obtener el



deseado derivado de BOC (0,52 g, 33%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 157-158°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07-1,20 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,64-2,10 (m, 29H), 2,44-2,54 (m, 1H), 3,42 (brs, 1H), 3,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,39 (brs, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,46, 26,87, 28,42, 28,54, 31,65, 32,90, 34,74, 34,79, 36,38, 36,79, 36,93, 42,04, 49,79, 72,78, 79,11, 108,45, 111,36, 114,26, 127,58, 138,22, 155,20, 157,43. **Paso 4.** Una mezcla del derivado de BOC (0,40 g, 0,71 mmol) y MsOH (1,5 M en THF, 12 ml, 180 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con éter (30 ml) y fue secado in vacuo para conseguir trioxolano **OZ545** (0,32 g, 81%) como un sólido incoloro. Punto de fusión 168-169°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11-1,27 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 2H), 1,64-2,25 (m, 27H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,04-3,16 (m, 1H), 3,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (brs, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 26,48, 26,88, 27,65, 30,20, 31,65, 34,74, 34,80, 36,40, 36,80, 42,04, 72,24, 108,44, 111,36, 114,29, 127,62, 138,39, 157,30.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-[4'-(etoxicarbonil)-1'-piperazinil]etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ547).** Una mezcla de *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(2'-bromoetoxi) fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano (0,50 g, 1,08 mmol), etil 1-piperazina-carboxilato (0,40 g, mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g) en acetonitrilo seco (80 ml) fue calentada a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada para eliminar el sólido y fue concentrada. El residuo se purificó por cristalización desde EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) para obtener una base libre pura como un sólido incoloro (0,40 g). Después la base libre fue disuelta en éter (10 ml), se añadió una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,15 g) en acetato de etilo (30 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ547** como un sólido incoloro (0,42 g, 52%). Punto de fusión 154-155°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,56-2,10 (m, 22H), 2,37 (s, 3H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,84-3,02 (m, 2H), 3,44-3,64 (m, 4H), 3,66-3,84 (m, 2H), 4,10-4,34 (m, 4H), 4,38-4,48 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 11,77 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,54, 21,36, 26,46, 26,85, 31,58, 34,66, 34,79, 36,39, 36,77, 40,72, 42,01, 52,78, 56,68, 62,33, 62,85, 108,32, 111,43, 114,38, 125,84, 127,94, 128,95, 139,97, 140,41, 141,69, 154,63, 155,26. Anal. Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: C, 64,02; H, 7,35; N, 3,93. Encontrado: C, 63,93; H, 7,15; N, 3,62.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[3'-(tetrahidro-1',4'-oxazepin-4'(5'H)-yl)propoxi]fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano p-tosilato (OZ549).** A una mezcla agitada de *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(3'-bromopropoxi) fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano (0,60 g, 1,26 mmol) y carbonato potásico (2,0 g) en acetonitrilo (50 ml) fue añadido homomorfolina clorhidrato (g 0,345, 2,52 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción fue agitada durante 48 h a 60°C, el sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado. A una solución del producto crudo en EtOAc (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,23 g, 1,25 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ549** como un sólido incoloro (0,68 g, 82%). Punto de fusión 158-160°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,05 (m, 25H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,47-2,52 (m, 3H), 3,32-3,35 (m, 3H), 3,82 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 10,81 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,28, 24,48, 25,11, 26,40, 26,79, 31,56, 34,63, 34,72, 36,32, 36,71, 41,93, 53,14, 55,63, 57,33, 63,22, 64,56, 67,28, 108,31, 111,34, 114,16, 125,79, 127,67, 128,83, 138,97, 140,13, 142,01, 156,43. Anal. Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 66,34; H, 7,67; N, 2,09. Encontrado: C, 66,57; H, 7,69; N, 1,98.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[4'-(4'-morfolinil)butoxi]FENILfenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5] decano mesilato (OZ555).** **Paso 1.** A una solución de **OZ288** (3,00 g, 8,42 mmol), 4-bromo-1-butanol (1,94 g, 12,64 mmol), trifetilfosfina (3,32 g, 12,64 mmol) y trietilamina (1,76 ml, 12,64 mmol) en THF seco (75 ml) a 0°C fue añadida gota a gota una solución de DIAD (2,56, 12,64 mmol) en THF (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente fue retirado in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (100 ml), lavado con agua (3 x 50 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado. El residuo se cristalizó desde EtOH (75 ml) para obtener *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-bromobutoxi)fenil]-1',2',4'-trioxoespiro[4.5]decano como un sólido incoloro (3,60 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66-2,09 (m, 26 H), 2,47-2,51 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H). **Paso 2.** A una mezcla agitada de *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-bromobutoxi) fenil]-1',2',4'-trioxoespiro [4.5]decano (0,6 g, 1,22 mmol) y carbonato de potasio (2,0 g) en acetonitrilo (50 ml) fue agregado morfolina (0,533 g, 6,12 mmol) temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 60°C, el sólidos inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad in vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado para poder obtener la base libre. A una solución del producto crudo anterior en EtOAc (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,12 g, 1,22 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ555** como un sólido incoloro (0,55 g, 76%). Punto de fusión 146-148°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-2,08 (m, 26H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,83-2,92 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 4H), 4,11 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 11,30 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,62, 26,25, 26,38, 26,78, 31,55, 34,63, 34,71, 36,30, 36,70, 39,38, 41,91, 51,90, 57,55, 63,65, 66,63, 108,31, 111,31, 114,19, 127,64, 138,69, 156,75. Anal. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 62,71; H, 7,98; N, 2,36. Encontrado: C, 62,69; H, 7,80; N, 2,15.

- 5 **cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4,5] decano hidrocloreto (OZ556)**. Después la base libre OZ493 (0,40 g, 0,88 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se agregó una solución 1 etérea de HCl 1 M (0,60 g, 0,60 mmol). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ556** como un sólido incoloro (0,28 g, 97%). Punto de fusión 138-139°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,47-1,97 (m, 30H), 2,46-2,60 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (brs, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 24,97, 26,00, 26,4, 27,16, 31,50 34,30, 34,45, 35,97, 36,28, 40,91, 48,46, 69,75, 108,34, 110,74, 116,13, 127,79, 138,33, 155,33. Anal. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 68,62; H, 8,23; N, 2,86. Encontrado: C, 68,40; H, 8,19; N, 2,74
- 10 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1',2',4'- trioxaespiro [4.5] decano maleato de hidrogeno (OZ557)**. Después la base libre **OZ493** (0,40 g, 0,88 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se agregó una solución de ácido maleico (0,10 g, 0,86 mmol) en acetato de etilo (10 ml). El precipitado fue recogido por filtración a para conseguir trioxolano **OZ557** como un sólido incoloro (0,26 g, 53%). Punto de fusión 146-147° C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,46-1,98 (m, 30H), 2,46-2,60 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (brs, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125,7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 24,97, 26,00, 26,41 27,16, 31,50, 34,31, 34,45, 35,98, 36,27, 40,91 48,53, 69,69, 108,34, 110,74, 116,11, 127,77, 136,18, 138,34, 155,33, 167,35. Anal. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>8</sub>:C, 67,47; H, 7,61; N, 2,46. Encontrado: C, 67,25; H, 7,53; N, 2,56.
- 15 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5] decano p-tosilato (OZ558)**. A una solución de la base libre **OZ439** (0,60 g, 1,28 mmol) en EtOAc (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,22 g, 1,15 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado en vacío a 40° C para conseguir trioxolano **OZ558** como un sólido incoloro (0,66 g, 81%). Punto de fusión 149-151° C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,05 (m, 22H), 2,37 (s, 3H), 2,47-2,52 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,64-3,7 (m, 2H), 3,94-4,00 (m 2H), 4,04-4,12 (m 2H) 4,40 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,1 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 11,60 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,29, 26,38, 26,78, 31,52, 34,59, 34,71, 36,31, 36,69, 41,91, 52,82, 56,67, 62,69, 63,73, 108,25, 111,34, 114,33, 125,76, 127,79, 128,88, 139,71, 140,25, 141,93, 155,31. Anal. Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 65,50; H, 7,38; N, 2,18. Encontrado: C, 65,72; H, 7,42; N, 2,13.
- 20 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano maleato de hidrogeno (OZ559)**. A una solución de base libre **OZ439** (0,60 g, 1,28 mmol) en EtOAc (20 ml) a 0°C fue añadida gota a gota una solución de ácido maleico (0,15 g, 1,28 mmol) en EtOAc (20 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con EtOAc (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ559** como un sólido incoloro (0,60 g, 80%). Punto de fusión 155-157°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69-2,08 (m, 22H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,90-3,60 (brs, 4H), 3,48 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,96-4,04 (m, 4H), 4,36 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 2 H), 6,8 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H); <sup>13</sup>CNMR (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,39, 26,78, 31,51, 34,59, 34,72, 36,32, 36,70, 41,92, 52,45, 56,30, 62,57, 63,89, 108,26, 111,36, 114,29, 127,91, 135,50, 139,88, 155,35, 169,38. Anal. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>9</sub>: C, 65,62; H, 7,40; N, 2,39. Encontrado: C, 65,38; H, 7,28; N, 2,32.
- 25 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano maleato de hidrogeno (OZ560)**. A una solución de la base libre **OZ439** (0,80 g, 1,71 mmol) en EtOAc (50 ml) a 0° C se añadió gota a gota HCl etéreo 1 M (1,2 ml, 1,19 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con EtOAc (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40° C para conseguir trioxolano **OZ560** como un sólido incoloro (0,59 g, 69%). Punto de fusión 150-152°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-2,05 (m, 22H), 2,48-2,53 (m, 1H) 3,11-3,2 (m, 2H), 3,44-3,68 (m, 4H), 3,92-4,06 (m, 2H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,52-4,60 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 13,31 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,36, 26,75 31,48, 34,56, 34,69, 36,28, 36,67, 41,90, 52,56, 56,60, 62,60, 63,62, 108,23, 111,32, 114,36, 127,85, 139,83, 155,25. Anal. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClNO<sub>5</sub>: C, 66,45; H, 7,97; N, 2,77. Encontrado: C, 66,64; H, 7,74; N, 2,59.
- 30 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano isetionato (OZ561)**. A una solución de ácido isetiónico (80%, 0,22 g, 1,71 mmol) en éter (10 ml) a 0°C fue añadida gota a gota una solución de la base libre **OZ439** (0,80 g, 1,71 mmol) en EtOAc (25 ml). Después la mezcla se agitó durante la noche, el sólido resultante fue filtrado, lavado con EtOAc (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ561** como un sólido incoloro (0,15 g, 15%). Punto de fusión 112-115°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65-2,05 (m, 22H), 2,48-2,53(m, 1H), 3,06-3,18 (m, 5H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 3,98-4,12 (m, 6H), 4,44-4,52 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,30 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,41 26,81, 31,53, 34,61, 34,75, 36,34, 36,73 41,96, 52,95, 53,09, 56,82, 58,31, 62,68, 63,79, 108,27, 111,39, 114,37, 127,98, 140,02, 155,26.
- 35 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano hidrogen fumarato (OZ562)**. A una solución de la base libre **OZ439** (0,60 g, 1,28 mmol) en EtOAc (25 ml) a 0°C fue añadida gota a gota una solución de ácido fumárico (0,15 g, 1,28 mmol) en EtOH (2 ml). Después de agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente, los solventes se retiraron bajo vacío. El residuo fue triturado con EtOAc (50 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con EtOAc (3 x 10 ml) y secado en vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ562** como un sólido incoloro (0,65 g, 87%). Punto de fusión 148-150°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,48-1,6 (m, 2H), 1,64-1,98 (m, 20H), 2,48-2,58 (m, 5H), 2,71 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,59 (brs, 4H), 4,05 (t, J = 5,1 Hz 2H), 6,62 (brs,
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

2 H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 26,01, 26,41, 31,45, 34,29, 34,42, 35,95, 36,31, 41,01, 53,69, 57,13, 65,28, 66,21, 108,18, 110,64, 114,42, 127,50, 134,18, 138,07, 156,83, 166,21. Anal. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>9</sub>: C, 65,62; H, 7,40; N, 2,39. Encontrado: C, 65,89; H, 7,12; N, 2,36.

5 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano dihidrogen fosfato (OZ563)**. A una solución de ácido ortofosfórico (85%, 0,125 g, 1,28 mmol) en benceno seco (25 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de la base libre **OZ439** (0,60 g, 1,28 mmol) en benceno seco (25 ml). Después la mezcla se agitó durante la noche a 0°C, el sólido resultante fue filtrado, lavado con benceno (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40°C para conseguir trioxolano **OZ563** como un sólido incoloro (0,55 g, 76%). Punto de fusión 142-144°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50-1,60 (m, 2H), 1,64-1,96 (m, 20H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,62-2,68 (brs, 4H), 2,86 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,98 (brs, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 26,00, 26,41, 31,43, 34,28, 34,42, 35,95, 36,31, 41,04, 53,30, 56,73, 64,73, 65,65, 108,13, 110,63, 114,44, 127,49, 138,21, 156,63.

15 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano hidrogen L-tartrato (OZ568)**. Después la base libre **OZ439** (0,93 g, 1,98 mmol) fue disuelta en acetato de etilo (20 ml), se agregó una solución de ácido tartárico (0,30 g, 2,0 mmol) en etanol (20 ml). Después de la retirada de los solventes, el residuo fue cristalizado desde EtOH para conseguir trioxolano **OZ568** como un sólido incoloro (1,00 g, 81%). Punto de fusión 145-146°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46-1,58 (m, 2H), 1,62-1,96 (m, 20H), 2,46-2,60 (m, 5H), 2,68-2,78 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 4H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,00, 26,42, 31,51, 34,30, 34,46, 35,97, 36,28, 40,89, 53,69, 57,12, 65,21, 66,18, 72,27, 108,34, 110,73, 114,56, 127,64, 138,19, 156,88, 173,39. Anal. Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>11</sub>: C, 62,02; H, 7,32; N, 2,26. Encontrado: C, 61,88; H, 7,34; N, 2,17.

25 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[4'-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-1'-piperidinil]butoxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5]decano p-tosilato (OZ571)**. A una mezcla agitada de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-bromobutoxi) fenil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5]decano (0,70 g, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (2,0 g) en acetonitrilo (50 ml) fue agregado 2-(4-piperidil)-2-propanol (0,41 g, 2,86 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 60°C, el sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado. A una solución del producto crudo anterior en EtOAc (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,22 g, 1,14 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado in vacuo a 40°C para conseguir trioxolano **OZ571** como un sólido incoloro (0,79 g, 76%). Punto de fusión 152-154°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 6H), 1,62-2,06 (m, 30H), 2,30 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,74-2,86 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 9,81 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20,95, 21,20, 24,14, 26,33, 26,38, 26,65, 26,77, 31,56, 34,62, 34,70, 36,30, 36,69, 41,89, 44,54, 53,19, 57,00, 66,69, 71,12, 108,32, 111,29, 114,21, 125,76, 127,56, 128,72, 138,48, 139,91, 142,49, 156,86. Anal. Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 67,83; H, 8,19; N, 1,93. Encontrado: C, 67,60; H, 7,96; N, 1,77.

**cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[1'-(2'-hidroxi-2'-metipropil)-4'-piperidiniloxi]fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5]decano p-tosilato (OZ572)**. **Paso 1.** A una solución de 4-hidroxipiperidina (1,0 g, 10 mmol) en EtOH (15 ml) fue agregado isobutileno óxido (1,5 ml, 16,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y fue concentrada para obtener 4-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-metipropil)piperidina (1,70 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,15 (s, 6H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H). **Paso 2.** Fue añadido azodicarboxilato diisopropil (1,20 g, 5,9 mmol) gota a gota a una mezcla de **OZ288** (1,0 g, 2,81 mmol), 4-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-metipropil)piperidina (1,0 g, 5,8 mmol) y trifetilfosfina (1,55 g, 5,9 mmol) en THF (50 ml) a 0°C en N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la eliminación del solvente, el residuo fue purificado por cristalización en EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1) para obtener la base libre pura como un sólido incoloro (0,50 g). Después la base libre fue disuelta en éter (10 ml), fue añadida una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,19 g) en éter (10 ml). El precipitado fue recogido por filtración para conseguir trioxolano **OZ572** como un sólido incoloro (0,58 g, 30%). Punto de fusión 152-153°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 6H), 1,66-2,16 (m, 24H), 2,36 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,75 (brs, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,34, 26,44, 26,80, 26,84, 29,26, 31,57, 34,66, 34,77, 36,37, 36,76, 42,00, 51,05, 65,96, 68,08, 68,65, 108,30, 111,43, 115,57, 125,91, 128,04, 128,85, 139,60, 140,26, 141,69, 154,45. Anal. Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 66,74; H, 7,81; N, 2,05. Encontrado: C, 66,49; H, 7,69; N, 1,88.

60 **cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[4'-[(trans-4'-hidroxiciclohexil) amino] butoxi] fenil] -1', 2', 4'-trioxaespiro [4.5] decano mesilato (OZ575)**. A una mezcla agitada de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(4'-bromobutoxi) fenil]-1',2',4'-trioxaespiro[4.5]decano (0,60 g, 1,22 mmol) y carbonato de potasio (2,0 g) en acetonitrilo (50 ml) se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (0,21 g, 1,84 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 60°C, el sólido inorgánico fue filtrado y lavado con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (50 ml), lavado con agua (3 x 25 ml), secado sobre

MgSO<sub>4</sub>, filtrado y concentrado. A una solución del producto crudo por encima de EtOAc (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (0,12 g, 1,22 mmol) en éter (10 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter (3 x 10 ml) y secado bajo vacío a 40° C para conseguir trioxolano **OZ575** como un sólido incoloro (0,60 g, 79%). Punto de fusión 152-154°C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24-1,36 (m, 2H), 1,60-2,06 (m, 30H) 2,15-2,17 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,92-3,02 (m 3H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,44 (brs, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125,7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23,07, 26,43, 26,75, 26,83, 31,60, 32,92, 34,67, 34,76, 36,35, 36,76, 39,64, 41,94, 44,88, 56,05, 66,92, 68,56, 108,36, 111,32, 114,25, 127,63, 138,55, 156,95. Anal. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub>S: C, 63,74; H, 8,27; N, 2,25. Encontrado: C, 63,60; H, 8,06; N, 2,15.

## **EJEMPLO 5**

### **Datos de Embriotoxicidad**

Varios 1,2,4-trioxolanos (OZ) fueron probados en modelo (WEC) de cultivo de embrión completo de rata (Longo et al., 2006) y fueron encontrados como que afectaban el desarrollo de una manera similar a la de dihidroartemisinina y artemisinina, aunque los no observados niveles de efectos adversos (NOAEL) fueron significativamente superiores para los más nuevos compuestos OZ en comparación con OZ277. Los glóbulos embrionarios rojos (RBCs) eran el objetivo principal que conduce a la anemia y la hipoxia subsecuente en los tejidos embrionarios. El NOAEL para los RBCs embrionarios fue 0,01 µg/mL para dihidroartemisinina, 0,1 µg/mL para la artemisinina, y 0,2 µg/mL para el OZ277, mientras que fue considerablemente más alto para los más nuevos compuestos OZ (5 µg/mL para el OZ439 y 1 µg/mL para OZ493).

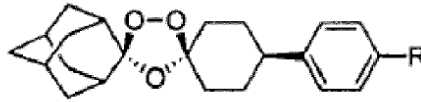
Longo, M.; Zanoncelli, S.; Manera, D.; Brughera, M.; Colombo, P.; J. Lansen; Mazué, G.; Gomes, M.; Taylor W. R. J.; Olliaro, P. Efectos del fármaco contra la malaria dihidroartemisinina (DHA) en embriones de rata In Vitro. Repro. Tox. 2006, 21, 83-93.

Debe apreciarse que las composiciones espiro y diespiro 1,2,4-trioxolano de esta invención pueden contener trioxolanos dentro del ámbito de las fórmulas descritas anteriormente, o profármacos o análogos de estos compuestos o una mezcla racémica de la D o la forma L. La invención también pretende incluir todas las formas de sales biológicamente activas del componente. También, la dosificación menor y las modificaciones de formulación de la composición y las gamas expresadas aquí pueden ser hechas y aún caben dentro del alcance y espíritu de la presente invención.

Habiendo descrito la invención con referencia a las composiciones particulares, teorías de efectividad y las similares, será evidente a los expertos en la Técnica que no está previsto que la invención esté limitada por tales realizaciones y mecanismos y que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del alcance o el espíritu de la invención, según lo definido por las reivindicaciones anexas. Se pretende que todas estas obvias modificaciones y variaciones estén incluidas dentro del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones anexas. Las reivindicaciones están destinadas a cubrir los compuestos reivindicados y los pasos en cualquier secuencia que sea efectiva para alcanzar los objetivos allí establecidos, a menos que el contexto específicamente indique lo contrario.

**REIVINDICACIONES**

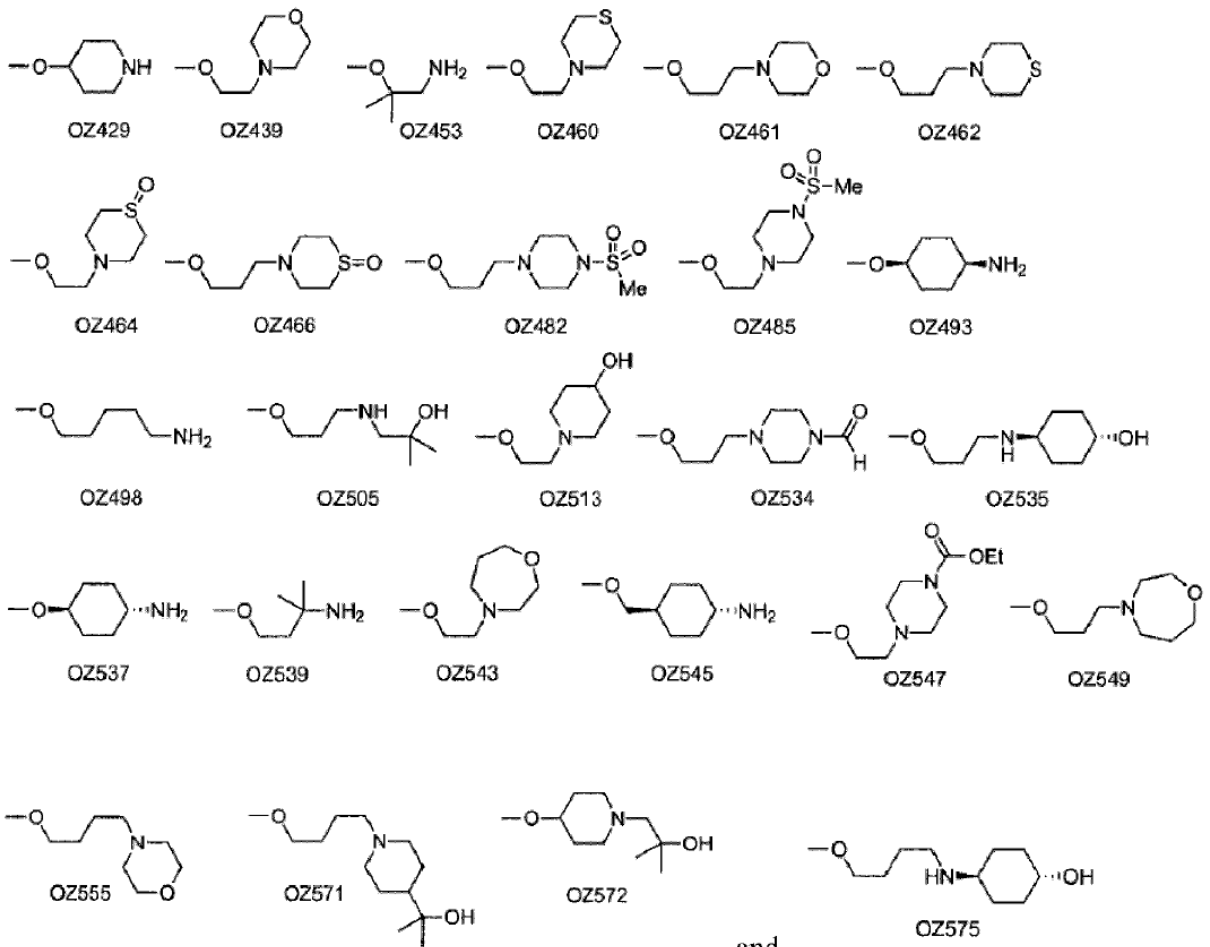
1. Un diespiro 1,2,4-trioxolano seleccionado del grupo formado por compuestos de fórmula (I)



(I)

5

Donde R es seleccionado de:

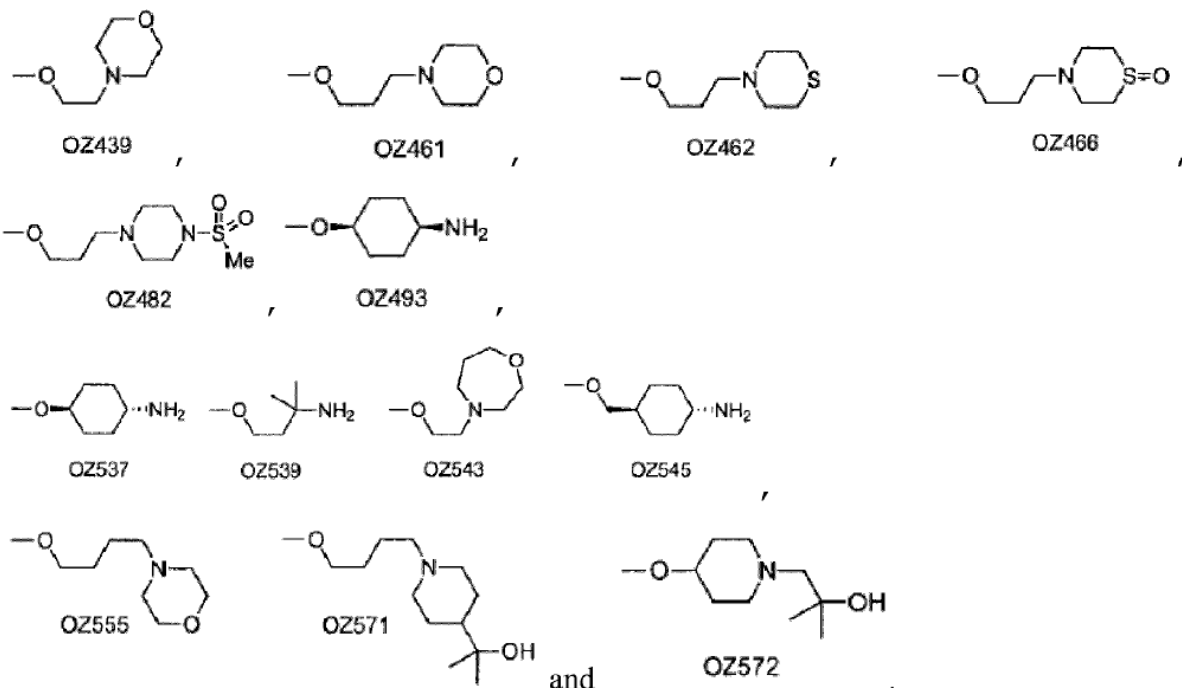


10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.El diespiro 1,2,4-trioxolano de la reivindicación 1 seleccionado del grupo formado por compuestos de la fórmula (I), en donde R es seleccionado a partir de:

15



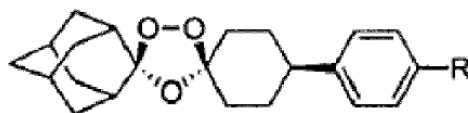
3. Una composición farmacéutica que comprende un diespiro 1,2,4-trioxolano de las reivindicaciones 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 4. Un diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones de 1 a 2 para su uso como un medicamento
5. Un diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones de 1 a 2, para reducir la incidencia de o tratar la malaria.
- 10 6. El diespiro 1,2,4-trioxolano según la reivindicación 5 por el que el trioxolano es para ser administrado como una dosis única.
7. El diespiro 1,2,4-trioxolano según la reivindicación 6 por el que el trioxolano es para ser administrado antes o después la exposición al riesgo de contraer la malaria.
- 15 8. El diespiro 1,2,4-trioxolano según la reivindicación 6 por el que el trioxolano es para ser administrado en una gama de dosis de aproximadamente 0,5-5,0 mg/kg.
- 20 9. El diespiro 1,2,4-trioxolano según la reivindicación 5 por el que el trioxolano es para ser administrado más de una vez en una gama de dosis desde aproximadamente 0,1-1000 mg/kg/día.
- 25 10. El diespiro 1,2,4-trioxolano según la reivindicación 5 por el que el trioxolano es para ser administrado en una gama de dosis de 1-100 mg/kg/día.
11. El diespiro 1,2,4-trioxolano según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 por el que el trioxolano es ser para ser administrado con otro fármaco contra la malaria como parte de una terapia de combinación.
12. Un diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones de 1 a 2 para reducir la incidencia de o tratar la esquistosomiasis.
- 30 13. El diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones por el que la sal se selecciona del grupo compuesto por acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidruro, bromhidruro, iodohidruro, 2-hidroxi-etansulfonato (isocionato), lactato, maleato, sulfonato de metano, nicotinato, sulfonato 2-naftaleno, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, sulfonato p-tolueno y sal undecanoato.
- 35 14. El diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones de seleccionados de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil], 1',2',4'trioxa-espiro[4.5]decano, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4' trioxa-espiro [4.5] decano mesilato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxa-espiro[4.5]decano tosilato, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-
- 40

5 morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxaespiro[4.5]decano maleato de hidrógeno, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxaespiro [4,5] decano clorhidruro, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxaespiro[4.5]decano isecionato cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxaespiro[4.5]decano fumarato de hidrógeno, cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil)etoxi]fenil]-1',2',4'trioxaespiro[4.5] decano fosfato dihidrógeno y cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-[2'-(4'-morfolinil) etoxi] fenil]-1 ', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano tartrato hidrógeno.

10 **15.** El diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionado de cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-amino ciclohexiloxi) fenil]-1 ', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano; cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1',2',4' trioxaespiro [4.5] decano mesilato, cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexil oxo) fenil]-1 ', 2', 4' trioxaespiro [4.5] decano clorhidruro y cis-Adamantano-2-espiro-3'-8'-[4'-(cis-4'-aminociclohexiloxi)fenil]-1',2',4' trioxaespiro [4.5] decano maleato hidrógeno.

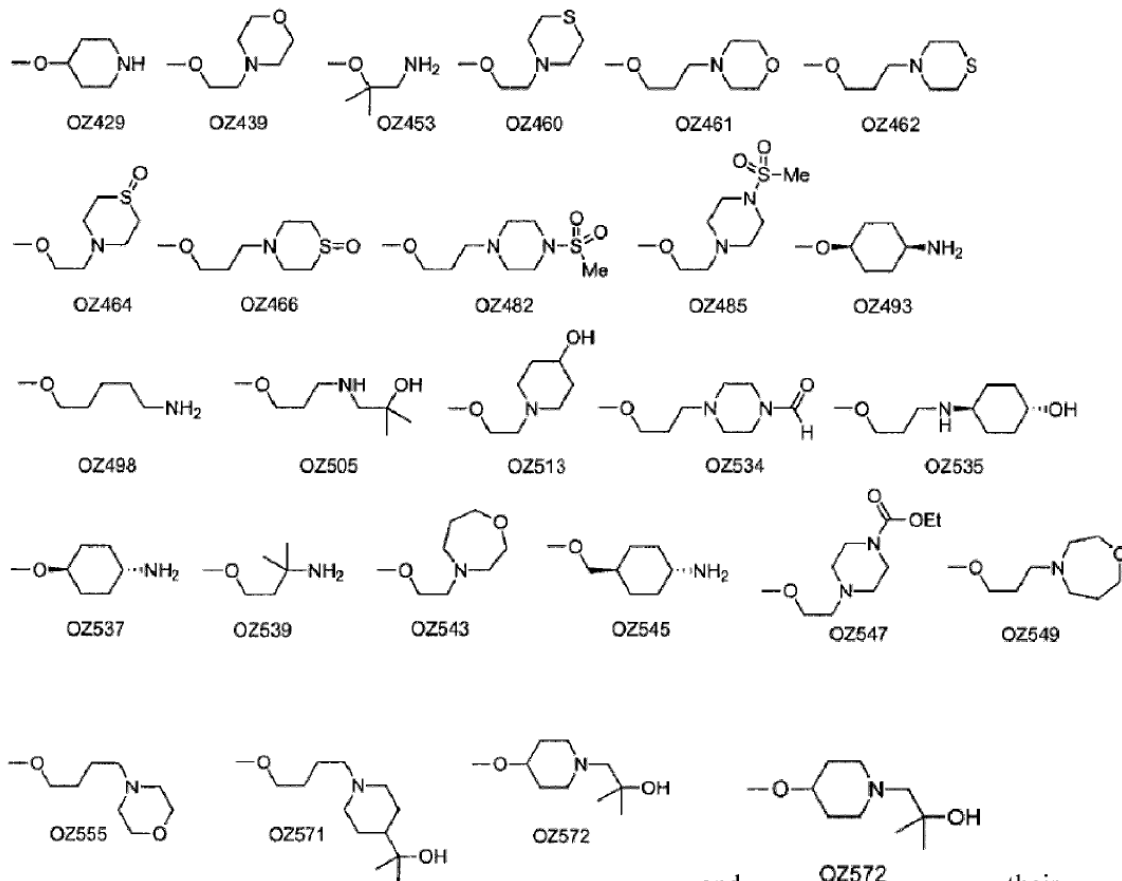
15 **16.** El diespiro 1,2,4-trioxolano según alguna de las reivindicaciones 1 a 15 por el que el trioxolano es para ser administrado oralmente.

20 **17.** Un método de fabricación de una composición para la profilaxis y tratamiento de la malaria que comprende: mezclando una profilaxis de la malaria o tratamiento eficaz de malaria de una cantidad de diespiro 1,2,4-trioxolano, sus profármacos e isómeros ópticos de los mismos, con un portador farmacéuticamente aceptable, siendo dicho trioxolano seleccionado del grupo que consiste de: Compuestos de fórmula (I)



(I)

Donde R es seleccionado de:



25

Y sus sales farmacéuticamente aceptables y las combinaciones de las mismas.